UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 — N° 106

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉPITHÉLIOMAS DOUBLES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 18 juillet 1947

PAR

Jean-Raymond DHIERSAT

Né au VIGEAN-EYSINES (Gironde), le 7 février 1921

Examinateurs de la Thèse :

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président.*

DUPÉRIÉ, professeur ..... *Juges.*

DUBARRY, agrégé ..... *Juges.*

LE COULANT, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1947

DHIERSAT (Jean-Raymond)

Contribution à l'étude des épithéliomas doubles. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 78 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 106.)

DHIERSAT (Jean-Raymond)

Contribution à l'étude des épithéliomas doubles. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 78 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 106.)

DHIERSAT (Jean-Raymond)

Contribution à l'étude des épithéliomas doubles. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 78 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 106.)

DHIERSAT (Jean-Raymond)

Contribution à l'étude des épithéliomas doubles. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 78 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 106.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 — N° 106

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ÉPITHÉLIOMAS DOUBLES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 18 juillet 1947

PAR

Jean-Raymond DHIERSAT

Né au VIGEAN-EYSINES (Gironde), le 7 février 1921

Examinateurs de la Thèse :

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président.*
DUPÉRIÉ, professeur ..... *Juges.*
DUBARRY, agrégé ..... *Juges.*
LE COULANT, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	N.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	N...
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LAUMONIER
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	N.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	BESSIÈRES.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	SARIC.	Physique médicale	REBOUL.
id.	DUBARRY.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU
id.	TRAISSAC.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N.
id.	MAGENDIE.	Histologie	MAYER.
id.	POUYANNE.	Chimie médicale	TAYEAU.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Accouchements	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	PERY.	Physiologie	Mlle ROUGIER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	BLANQUET.
Ophtalmologie	BESSIÈRES.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	VILLAR
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Botanique	GIRARD.	Electroradiologie	CAILLON.
Cryptogamie	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE

En témoignage de filiale affection et de tendre reconnaissance pour son dévouement de toujours.

A MON PERE

A MES GRANDS-PARENTS

A Monsieur le Professeur agrégé J.-J. DUBARRY

Médecin des Hôpitaux.

Avec tous nos remerciements pour les conseils qu'il nous a prodigués dans l'accomplissement de notre travail, ainsi que pour les documents qu'il nous a transmis.

A MES JUGES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur de GRAILLY

Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux),
Croix des Services militaires volontaires,
Officier de l'Instruction publique.

En remerciement de l'honneur qu'il nous fait de présider notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ÉPITHÉLIOMAS DOUBLES

INTRODUCTION

Les épithéliomas doubles, qui font l'objet de cette étude, sont caractérisés par l'apparition simultanée ou successive chez un même sujet de deux épithéliomas, tous deux primitifs, n'ayant aucun rapport entre eux.

Nous avons ainsi éliminé de cette étude les métastases et les récidives d'un premier cancer, et cela en nous appuyant, chaque fois qu'il a été possible, sur des documents biopsiques. Nous avons cependant retenu certaines observations où les caractéristiques cliniques des tumeurs nous ont paru assez éloquentes pour justifier le diagnostic de cancers doubles.

La pluralité des néoplasmes parut pendant longtemps, à la suite des travaux de Bard, relatifs aux caractères histologiques de ces tumeurs, comme une curiosité clinique. Le cancer apparaissait la maladie locale par excellence. La genèse du cancer trouvait son explication dans une subite prolifération cellulaire, dont le *primum movens* résidait dans certaines altérations de la cellule frappée.

Faisant contraste avec la rareté des publications anciennes

sur les cancers multiples, la littérature médicale de ces vingt dernières années abonde de cas, dûment constatés, de cancers multiples. De nombreuses statistiques ont vu le jour tant à l'étranger qu'en France, et cela dans le but d'apporter quelque lueur sur le problème si complexe de l'étiopathogénie du cancer. En effet, bien que les résultats de ces statistiques soient très différents suivant les auteurs, leur analyse nous révèle la relative fréquence des cancers multiples, et c'est dans l'interprétation de ces chiffres que réside l'intérêt de ces recherches.

Grâce à l'appui de quelques observations personnelles, réunies dans cette thèse, nous essaierons d'apporter notre modeste contribution à l'étude du problème des cancers multiples. Nous nous sommes proposé de rechercher si l'on pouvait trouver à ces cancers doubles des caractères spéciaux et de chercher à en tirer des conclusions générales au point de vue étiologie du cancer et terrain précancéreux.

Voici tout d'abord le plan de notre travail :

Chapitre I^er^. — *Historique.*

1° Première période : Travaux de Ricard et de Verneuil. Ere clinique.

2° Deuxième période : Travaux de Bard. Ere histologique.

3° Troisième période : Période actuelle. Ere de statistiques.

Chapitre II. — *Anatomie pathologique et cancers multiples.*

1° Classification des cancers multiples.

2° Considérations anatomo-pathologiques.

Chapitre III. — *Observations personnelles.*

Chapitre IV. — *Cancers multiples et clinique.*

1° Considérations générales.

2° Problème du diagnostic.

3° Problème du pronostic.

4° Notes sur le traitement.

Chapitre V. — *Cancers multiples et pathogénie au cancer*

1° Statistiques.

2° Cancers multiples et lois des probabilités.

3° Le terrain cancéreux. Discussion.

4° Signification des cancers multiples :

a) Cancers successifs : Rôle des modifications du terrain. Anergie cancéreuse.

b) Cancers simultanés : Facteur d'ordre général dans la genèse du cancer.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'histoire des cancers multiples remonte à une date très lointaine. La possibilité de coexistence de plusieurs cancers chez le même malade n'avait pas échappé à l'observation des anciens cliniciens, surtout à une époque où la différenciation entre cancers primitifs et métastases était plus malaisée qu'aujourd'hui.

Nous voyons cité pour la première fois dans la littérature médicale, en 1878, le terme de cancers multiples dans une monographie de Kaufmann, où étaient relatés plusieurs cas de « carcinomes multiples primaires des viscères ».

Quelques années plus tard, Verneuil et ses élèves, en particulier Ricard, dans sa thèse de 1885, apportent une étude approfondie de cette question. On trouve, citées dans cette thèse, des observations de tumeurs doubles d'organes pairs, d'épithéliomas multiples de la peau, etc. Mais il est difficile d'accorder à ces auteurs tout le crédit nécessaire pour éviter la confusion entre tumeurs primitives et tumeurs secondaires. La classification des tumeurs primitives multiples, rapportée par Ricard dans sa thèse, nous révèle à ce point de vue la confusion qui régnait à cette époque entre tumeurs primitives et métastases. Le chiffre des tumeurs multiples, établi par leurs statistiques personnelles, apparut à leurs auteurs d'autant plus élevé qu'ils y englobaient aussi bien les tumeurs bénignes que les métastases. Cette multiplicité des tumeurs suggéra à Verneuil l'hypothèse d'une diathèse cancéreuse. Le cancer se révélait une maladie générale, et cette diathèse nouvelle ne devait pas surprendre à une époque

où la pathologie, en mal de pathogénie, trouvait dans le tempérament morbide de chaque sujet l'élément étiologique prépondérant des maladies. Elle prenait sa place à côté de l'artériosclérose, de la goutte, de la lithiase, du diabète, etc., dans la diathèse plus générale qu'était la diathèse arthritique.

Cette conception prévalut jusqu'au jour où l'histologie prit la place prépondérante dans le diagnostic des tumeurs.

Dans une deuxième période, les anatomo-pathologistes établirent les caractères histologiques fondamentaux qui permettent la distinction indiscutable des cancers primaires et secondaires. A la lueur de ces notions nouvelles, les cas de cancers multiples, cités dans les observations des auteurs de la période précédente, furent passés au crible, et bien peu se révélèrent des cancers multiples authentiques et indiscutables.

Le premier cas observé en France où soit prouvée histologiquement la possibilité de développement simultané de plusieurs épithéliomas primitifs date de 1883 et est relaté dans le *Traité des maladies du foie* de Hanot et Gilbert, paru en 1888. Il s'agit d'un cancer primitif du rectum (épithélioma cylindrique) s'accompagnant d'un adéno-cancer développé sur une cirrhose du foie.

En 1889, Michelson étudie les tumeurs multiples et pose les bases d'une classification en :

a) carcinomes apparus simultanément et à évolution parallèle;

b) cancers apparaissant plus ou moins longtemps après l'ablation d'une première tumeur.

Mais, en fait, cette période est dominée par les travaux de Bard, qui précise en ces termes les conditions nécessaires à la coexistence de deux tumeurs primitives chez un même sujet.

Il signale d'abord : « qu'il ne suffit pas que les deux tumeurs soient éloignées de siège et que les rapports des

localisations soient tels qu'il paraît impossible que la seconde puisse procéder de la première;

» que, de même, on n'est pas autorisé à considérer comme des cas certains de coexistence de deux cancers primitifs l'apparition observée quelquefois de deux cancers similaires plus ou moins simultanés de deux organes pairs, ou bien de deux ou plusieurs anneaux néoplasiques superposés dans un organe tubulé, tels l'œsophage et l'intestin, ou même encore la multiplicité de tumeurs cutanées de siège divers, mais de structure identique. »

Il conclut ainsi : « Pour qu'un cas puisse être considéré avec certitude comme un fait de coexistence de deux cancers primitifs, c'est-à-dire indépendants l'un de l'autre, il faut qu'il réponde à des conditions rigoureuses : il faut, en premier lieu, que les deux tumeurs possèdent une structure histologique radicalement différente, c'est-à-dire dont la dissemblance ne puisse être le fait de l'aspect différent de deux stades de développement d'un même néoplasme.

» Il faut que les deux tumeurs émanent de deux espèces cellulaires distinctes.

» La preuve paraîtra plus évidente si l'espèce cellulaire constitutive de chaque néoplasme est manifestement une espèce qui se rencontre normalement dans son lieu d'apparition.

» La démonstration sera plus élégante encore si l'on constate l'existence de noyaux de généralisation distincts et propres à chaque tumeur primitive.

» Ces deux conditions, la dernière surtout, ne sont pas indispensables, et il suffit, pour établir la réalité d'un fait de cette nature, de la différenciation indiscutable des espèces fondamentales de chaque néoplasme.

» Cette condition pourra être regardée comme trop sévère, puisque rien ne permet de repousser à priori l'existence de deux néoplasmes primitifs de même structure sur des régions différentes. Elle est indispensable cependant, parce que, en dehors d'elle, il est impossible d'affirmer avec certitude,

dans un cas particulier, l'indépendance génétique de deux néoplasmes. »

Les bases de la différenciation de deux tumeurs primitives étant ainsi jetées, le nombre des cas de tumeurs doubles s'avéra insignifiant et parut relever du jeu du hasard. La rareté des cancers multiples confirmait ainsi les théories faisant du cancer une maladie locale, à laquelle seule la chirurgie ou une thérapeutique à action limitée à la lésion pouvait utilement s'adresser.

Dans une troisième période, la période actuelle, de nombreuses statistiques sur les tumeurs multiples ont vu le jour en particulier en certains pays étrangers : Etats-Unis, Belgique, Allemagne. Les résultats de ces statistiques attirent l'attention sur le nombre relativement élevé des cas de néoplasmes multiples, nombre plus élevé que ne le comporterait le simple hasard, si ce facteur jouait seul dans la coexistence de plusieurs néoplasmes chez un même sujet.

C'est aussi dans l'interprétation de ces chiffres comme preuve d'un terrain précancéreux que les études récentes sur les modifications humorales du cancer recherchent l'argument décisif du rôle joué par ces modifications dans la genèse du cancer.

Les études expérimentales sur le cancer du goudron et des autres produits cancérigènes confirment ces vues en mettant en évidence la fréquence des cancers multiples obtenus chez les souris badigeonnées et les modifications humorales et organiques qui succèdent à l'application de ces substances cancérigènes.

La pathologie comparée fournit de nombreux exemples de cas de tumeurs multiples chez l'animal (le chien, par exemple). Le pathologiste américain Goodpasture a publié en 1918 un important travail, le premier de cet ordre, dans lequel il étudie chez le chien les états précancéreux et les tumeurs malignes dans leur rapport avec la sénilité. En Allemagne, Cohrs apporte en 1926 un mémoire richement documenté

grâce aux statistiques de l'Institut de pathologie vétérinaire de Berlin, où il est fait état d'un nombre très important de tumeurs multiples primitives chez l'animal.

A quelle cause peut-on attribuer cette augmentation très apparente des cas de cancers multiples depuis quelques années ? Il semble bien que ce soit au progrès d'une thérapeutique plus radicale et effectuée en un temps plus favorable grâce à un diagnostic précoce. Les observations de Bard et de ses contemporains ne pouvaient rendre compte que de tumeurs rapidement évolutives, contre lesquelles le traitement s'avérait inefficace ou insuffisant et qui entraînaient la mort du cancéreux avant qu'une seconde localisation ait eu le temps de se produire.

La coexistence chez un même malade de plusieurs cancers primitifs d'apparition simultanée ou successive n'apparaît plus une éventualité exceptionnelle, et cela remet en valeur la notion ancienne du terrain cancéreux. Nous discuterons ultérieurement la signification des néoplasmes multiples et l'interprétation que l'on peut donner des chiffres apportés par les statistiques, mais disons dès maintenant que les cancers multiples successifs nous paraissent poser un problème différent de celui des cancers simultanés. Dans le premier cas, il y a lieu d'envisager les réactions de l'organisme vis-à-vis du cancer. Dans le second, c'est le problème de l'étiologie du cancer qui est mis directement en cause.

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CANCERS MULTIPLES

I. — Classification des cancers multiples.

Avant de rapporter ici les observations d'épithéliomas doubles que nous avons recueillies, nous donnerons une classification des cancers multiples.

La lecture des classifications de néoplasmes multiples que l'on relève dans la littérature médicale nous apprend que les différents auteurs ont donné au mot « néoplasme » le sens le plus large, c'est-à-dire celui de tumeurs englobant aussi bien les tumeurs bénignes que malignes.

Ricard, en 1885; Mlle Lafforet, en 1924; Martinez, en 1932, apportent des classifications de tumeurs primitives multiples. Mais tous ces auteurs s'attachent aux associations des tumeurs bénignes avec les tumeurs malignes.

La classification que nous proposons ne se rapporte qu'aux tumeurs malignes, c'est-à-dire aux cancers, et d'ailleurs, ce sont les seules qui nous paraissent à considérer, si l'on veut établir une relation quelconque entre le cancer et le terrain. Nous éliminerons de cette classification les néoplasmes multiples d'un même organe, qui ne sont le plus souvent que les noyaux multiples d'une même tumeur. C'est là la question de l'origine pluricentrique du cancer. Le Professeur Portmann avait souligné au XLVI[e] Congrès français d'O.-R.-L., en 1933, la relative fréquence des néoplasmes à foyers multiples. Cette notion avait été depuis longtemps entrevue par les histologistes : alors que le cancer paraît procéder macroscopiquement d'un foyer unique, l'anatomie pathologique révèle l'atteinte simultanée de plusieurs cellules isolées, indépendantes les unes des autres. Nous noterons, en passant,

que cette origine pluricentrique du cancer apporte une sérieuse contradiction aux théories cellulaires sur la carcinogénèse. Ces cancers plurifocaux se rencontrent avec prédilection au niveau de certains organes : le foie, le larynx, l'intestin, l'estomac, le poumon. Ces cas ne doivent être interprétés que comme une forme clinique du cancer.

J. Sabrazès a encore isolé du cadre des tumeurs multiples celles qui sont dues à la dysembryoplastie : certains débris embryonnaires à devenir karyokinétique puissant, séparés au cours du développement embryonnaire de la couche tissulaire dont ils font partie et isolés dans un endroit où ils ne devraient pas être, peuvent donner naissance à des tumeurs multiples particulières. Mais il s'agit là de malformations où il n'est pas utile de faire intervenir le terrain cancéreux, et d'ailleurs ce ne sont pas de vrais cancers.

Les cancers multiples proprement dits se divisent en deux types fondamentaux :

1° les cancers systématisés;
2° les cancers non systématisés.

1° Les cancers multiples systématisés.

Ils se subdivisent en :

a) *Cancers d'organes doubles et symétriques.* — Ce sont les cancers des seins, des surrénales, des reins, des ovaires, des testicules.

b) *Cancers d'un même appareil anatomique.* — Ce sont les cancers : du tube digestif seul; du tube digestif et des glandes annexes; du système nerveux; de l'appareil urinaire.

c) *Cancers d'un même appareil fonctionnel.* — Le type en est l'association des cancers de l'appareil génital féminin avec les cancers du sein, tous organes soumis à l'action d'une même hormone.

d) *Cancers d'un même système histologique.* — Nous entendons ici par système un ensemble histologique, tel le revê-

tement cutané ou le système osseux. De ce type, il est logique de rapprocher les cas de néoplasmes multiples se développant sur des organes, n'ayant apparemment aucun rapport, mais d'origine embryologique commune, comme par exemple le système nerveux et la peau, tous deux dérivant de l'ectoderme primitif, premier feuillet de l'embryon.

2° Les cancers multiples non systématisés.

Ce sont les cas où les cancers se sont développés dans des organes ne présentant aucune relation, tant anatomique que fonctionnelle. Les associations les plus diverses sont alors représentées.

II. — Considérations anatomo-pathologiques relatives à ces diverses associations.

1° Cancers d'organes pairs : le cancer double des seins.

Nous ne pouvons pas passer sous silence cette importante question. Elle soulève d'intéressants problèmes, tant au point de vue anatomo-pathologique que clinique, diagnostique et thérapeutique.

Marres, dans sa thèse (Bordeaux, 1926), confrontant les statistiques de nombreux auteurs, apporte une moyenne de 11 p. 100 en faveur des cancers bilatéraux des mamelles.

Cet auteur, étudiant les formes cliniques du cancer épithélial du sein restant, émet deux hypothèses :

a) ou bien c'est un cancer primitif sans rapport avec le premier;

b) ou bien c'est une récidive de la tumeur enlevée, restée latente pendant une période plus ou moins longue.

En faveur d'un nouveau cancer primitif, Marres apporte quelques arguments cliniques, à savoir la date lointaine de la récidive, la rareté des métastases au niveau du sein et

la forme clinique de ce cancer qui affecte le plus souvent celle de la tumeur initiale. Le plus souvent, en effet, les noyaux métastatiques sont multiples, tandis que le carcinome circonscrit de la mamelle serait unique, comme l'a fort bien noté Billroth.

Nous apportons encore ici deux statistiques plus récentes de Bérard et Ballivet et de Hartmann et Guérin, ces derniers apportant d'intéressantes considérations d'ordre anatomo-clinique, permettant la distinction entre tumeurs primitives et tumeurs secondaires.

Le cancer double des seins s'observe pour ces auteurs dans des proportions qui varient entre 5 et 10 % des cancers du sein (Bérard et Ballivet, 5 % sur un total de 645 cas de cancers du sein; Hartmann, 9 % sur un ensemble de 1.478 cancers du sein).

Dans ce pourcentage, on distingue deux sortes de cancers : les cancers symétriques indépendants, et les cancers procédant l'un de l'autre, soit que la propagation se soit faite par voie lymphatique croisée, soit par continuité.

Les premiers seuls nous intéressent et représentent les cancers doubles primitifs. Ils se présentent en clinique sous deux aspects : les cancers simultanés (éventualité la plus fréquente) et les cancers successifs, avec des intervalles de temps très variables. Dans certains cas, cet intervalle est si réduit que l'on peut se demander si les deux n'ont pas été simultanés et si l'apparition clinique du second n'a point été seulement retardée par l'évolution du premier.

Ces préliminaires étant posés, nous nous attarderons à l'étude histologique de ces tumeurs.

Les seins sont des organes qui, au point de vue anatomique, sont reliés par des tissus très variés : la peau, le tissu cellulaire sous-cutané, les lymphatiques médians surtout. Cette notion importante est utile à connaître, car elle oriente notre attention sur la facilité de métastase entre ces deux organes. Métastase implique, si nous nous en tenons à l'avis des histologistes, similitude d'aspect histologique, mais là

une notion nouvelle s'impose : c'est celle de la similitude de structure des glandes mammaires, qui risque de conférer à des cancers authentiquement primitifs des formules histologiques identiques au niveau des deux seins. Que deviennent alors dans ces cas les tests d'indépendance des tumeurs multiples établis par Bard ? Nous répondrons à cette délicate question en nous appuyant sur les travaux de Hartmann, qui nous paraissent les plus complets sur ce sujet.

Cet auteur a pu recueillir 1.478 cas de cancers du sein et a relevé sur ce nombre 138 cancers bilatéraux. L'étude histologique et clinique de ces cas en a été poursuivie avec Guérin, et d'importantes notions s'en dégagent.

Hartmann et Guérin donnent comme test d'indépendance de deux cancers du sein :

a) une absence de métastase ou de récidive locale ou ganglionnaire;

b) un long intervalle de temps entre l'apparition successive des deux tumeurs;

c) la présence de lésions de mammite sclérokystique dans les deux seins;

d) une structure différente des deux néoplasmes, mais ce dernier caractère n'est pas obligatoire, et les dernières recherches des auteurs précités mettent en lumière cette acquisition nouvelle : la structure histologique des cancers doubles des seins n'a aucune importance pour différencier cancer primitif et cancer secondaire. Dans certains cas où l'histologie répond néoplasme de structure différente, il s'agit de métastase, dont la structure primitive s'est modifiée; tandis que, dans d'autres cas où la structure histologique est identique, on peut affirmer cancer primitif. Ce n'est pas l'aspect anatomo-pathologique de la tumeur qui apporte ici la clef du diagnostic, mais l'étude approfondie et minutieuse des lymphatiques. Hartmann et Guérin concluent ainsi :

a) les tumeurs secondaires présentent des cellules tumo-

rales bourrant les lymphatiques voisinant avec des acini peu altérés;

b) les tumeurs primitives ne présentent pas de lésions des lymphatiques, mais des lésions des acini et des canaux galactophores, le type en est l'épithélioma endo-canaliculaire.

Cette étude nous permet d'affirmer ici l'indépendance des cancers du sein, que nous rapportons dans l'observation V. Il s'agit dans cette observation de deux épithéliomas de type dendritique, c'est-à-dire n'ayant pas dépassé la limite des canaux galactophores et par là n'ayant pas envahi le système lymphatique.

De plus, signalons, au sujet de cette observation, deux notions particulièrement intéressantes :

a) La conduite tenue, qui fut celle d'une thérapeutique active et non pas palliative, comme malheureusement dans tous les cas de métastase. Le résultat de l'opération fait aussi la preuve du caractère primitif de ces cancers. L'opération de Willy Meyer, bilatérale simultanée ou à quelque temps d'intervalle, constitue en effet une intervention logique dans les cas de cancers multiples, alors que, dans les autres, si l'opération est anatomiquement possible, elle ne réalise point une cure radicale, parce qu'elle laisse subsister certains points de lymphangite cancéreuse;

b) L'hyperfolliculinie constatée chez cette femme présentant un cancer doublé des seins souligne le rôle probable de la folliculine dans le cancer du sein. L'importance de ce facteur endocrinien a poussé certains auteurs à pratiquer dans ces cas des ovariectomies (Beatson, Ameline et Gally) ou de la radiothérapie ovarienne (Constantini) ou encore d'administrer de l'hormone mâle.

2° Cancers d'un même appareil anatomique.

a) *Cancers multiples du tube digestif.* — Les cancers du tube digestif paraissent nombreux, mais il faut faire une

soigneuse discrimination entre les divers cas qui peuvent se présenter.

Chez un premier groupe de malades, on peut observer des cancers doubles étagés sur des segments différents du tube digestif. Ces différents segments présentent des structures histologiques propres, et les cancers qui prendront naissance à leur niveau auront des structures différentes. De tels cas rentrent dans le cadre des lois établies par Bard, et le diagnostic de cancers multiples sera dès lors possible et facile. Une métastase survenant dans de telles conditions se révélerait aussitôt par l'hétérogénéité cellulaire existant entre le néoplasme et son support. Son point d'origine sera facilement établi par la similitude d'aspect histologique avec l'autre tumeur, soit que la métastase se soit faite en descendant (métastase directe), soit en montant (métastase rétrograde par refoulement des lymphatiques bloqués en aval).

Par ailleurs, la possibilité de métastase par greffe n'est pas absolument à rejeter. Wirchov avait admis la greffe sans conteste, mais Letulle la croit exceptionnelle.

Effectivement, elle est rare, plus fréquente au niveau de la partie supérieure de l'arbre trachéo-bronchique (Huguenin, Huet et Boucabeille en citent un cas : cancer de la bronche souche gauche par greffe d'un épithélioma de l'épiglotte). Elle existe aussi au niveau du tube digestif, mais il est rare, dans ces cas, que la distance séparant les deux tumeurs soit bien grande. La greffe s'effectue le plus souvent par contact d'une paroi à l'autre, ou bien sur le segment sous-jacent le plus proche de la tumeur mère. Lorsque la greffe se produit sur un segment de structure histologique différente, la greffe est facile à reconnaître par l'absence de lymphangite cancéreuse et par l'hétérogénéité cellulaire de la greffe par rapport à son support. Nous avons personnellement observé un cas de cette nature; il s'agissait d'une tumeur anale, greffe d'un cancer du rectum. L'histologie confirmait la greffe par la présence d'un néoplasme de type cylindrique développé sur l'épithélium malpighien du canal anal.

Chez un second groupe de malades, on observe des cancers multiples développés sur un même segment du tractus digestif. Les Américains, en particulier, signalent de nombreux cas de cancers multiples des côlons. A notre avis, ces cas sont difficiles à étiqueter, car la métastase paraît bien probable quand les cancers ont même formule histologique. La métastase est plus probable que dans les cas précédents, et seuls des aspects histologiques différents peuvent faire la preuve de la multiplicité néoplasique.

Enfin, un troisième groupe de malades est du ressort de la linite gastro-intestinale, affection qui fut longtemps considérée comme des cancers multiples primitifs du tube digestif et qui fut décrite et isolée par Ockinzyc et Bensaude.

Dans une monographie de 1923, Ockinzyc avait étudié tous ensemble les cancers de l'intestin à localisations multiples. Ockinzyc distinguait parmi ces cancers multiples deux catégories : des formes où les localisations sont en petit nombre et des formes diffuses où la localisation cancéreuse se multiplie à l'infini, au point de tendre à la continuité (cancer en jante de l'intestin). Cette distinction est fondamentale, car la première forme relève des cas que nous avons étudié plus haut, tandis que la deuxième devait être individualisée sous le nom de linite gastro-intestinale.

Cette dernière affection se caractérise par l'apparition d'une linite gastrique de Brinton, s'accompagnant de métastases plus ou moins nombreuses, étagées tout le long de l'intestin et développées dans l'épaisseur de la paroi intestinale sous la muqueuse demeurée intacte. Bensaude et Ockinzyc opposent avec raison ces métastases, faites de dehors en dedans par rapport à la lumière intestinale, aux rares greffes sur la muqueuse de fragments néoplasiques. Ces diverses métastases se présentent soit sous forme nodulaire siégeant sur le bord mésentérique, soit sous forme sténosante siégeant à la partie inférieure du grêle, au niveau du cæcum, de la valvule de Bauhin, à la partie moyenne du côlon transverse, à la partie inférieure du sigmoïde et au rectum. La métastase

au rectum peut être isolée, et elle se présente soit sous forme d'un rétrécissement annulaire, soit d'un simple nodule situé dans la paroi antérieure du rectum. Au point de vue histologique, la métastase reproduit fidèlement le type du cancer primitif et reste sous-muqueuse.

Nous rapportons plus loin deux observations presque superposables de cancer de l'antre pylorique associé, l'un à un cancer du rectum, l'autre à un cancer du sigmoïde. Une telle association n'est pas exceptionnelle et a été déjà signalée. C'est ainsi que Jemson et Slesinger rapportèrent, en juillet 1938, une observation d'un malade chez lequel s'étaient développé un cancer du rectum et un cancer de l'estomac. Maingot, également en 1938, signale un cas de cancers primaires de l'estomac et du sigmoïde apparus simultanément.

L'étude de ces deux observations trouve sa place ici, car elles posent un problème de diagnostic différentiel avec le cancer du rectum, métastase d'une linite de l'estomac. Les observations que nous avons étudiées à ce point de vue nous semblent se distinguer de la linite gastro-intestinale en de nombreux points et doivent être considérées comme des cas de cancers multiples. En effet, les cancers du sigmoïde et du rectum de nos malades ne sont pas des néoplasmes sous-muqueux, ils ont envahi la lumière intestinale et présentent l'aspect clinique des cancers primitifs de ces régions. D'autre part, le néoplasme gastrique de nos malades n'est pas de la linite gastrique.

b) *Cancers de l'appareil urinaire.* — Nous serons bref sur cette question. Les cancers multiples de cet appareil sont rares. Kretschmer a rapporté un cas de carcinome de la vessie associé à un hypernéphrome du rein droit. Bien plus souvent, on note l'association avec des néoplasmes génitaux. Exemple : carcinome épidermoïde de la vessie et adénocarcinome de la prostate.

3° Cancers d'organes en relation physiologique.

Le type de ces cancers est celui des cancers génito-mammaires de la femme.

Les associations de ces divers cancers sont très variables :

— cancer du sein et cancer de l'utérus;
— cancer du sein et cancer de l'ovaire;
— cancer du sein et cancer de la vulve.

Quelquefois, ces cancers se localisent uniquement à l'appareil génital :

— cancer des ovaires et cancer de l'utérus;
— cancer du col de l'utérus et cancer du corps.

Ces associations fonctionnelles sont assez fréquentes. La statistique de Fernandez-Colmeïro, portant sur 37 cas, relève 23 cas d'association sein-utérus, mais d'autres auteurs (Warren et Gates) affirment que les associations des cancers de l'appareil génital féminin avec des cancers d'un autre appareil sont aussi fréquentes. Le cancer de l'utérus et celui de la mamelle survenant chez une même malade n'auraient donc d'autres relations que celles de tous les cancers multiples.

4° Cancers de système : cancers cutanés.

Les cancers multiples de la peau sont les plus fréquents de tous. Ils peuvent naître en peau saine ou sur des cicatrices, des brûlures, des lésions de radio-dermites, de lupus, sur des placards de kératose sénile, etc. La multiplicité de ces lésions est un facteur important de la multiplicité des néoplasmes cutanés. La face en est un siège d'élection. Le record du nombre revient sans doute à ce malade de Rappin (de Nantes, 1928), chez lequel existaient plus de 200 foyers épithéliomateux distribués sur tout le revêtement cutané et de type histologique différent. Ces cancers multiples surviennent ici encore, soit simultanément, soit successivement. On a même créé, pour désigner certaines formes, le terme d'épithéliomatose.

5° Cancers non systématisés.

Les cancers non systématisés atteignent des organes ou des appareils sans relation entre eux. Il s'agit le plus souvent d'épithéliomas doubles. L'association sarcome-épithélioma est exceptionnelle et n'a pas été retenue dans cette étude.

La localisation des épithéliomas doubles est des plus variables; les associations sont régies par la fréquence de chaque cancer pris isolément.

Warren et Gates distinguent les cancers :

a) de la peau et du tractus digestif;
b) de la peau et du tractus génito-urinaire;
c) de la peau et du sein;
d) du sein et du tractus gastro-intestinal;
e) des tractus gastro-intestinal et génito-urinaire.

Deux de nos observations se rapportent à ce groupe :

L'observation III (néoplasme de l'œsophage chez un sujet ayant eu un an auparavant un néoplasme de la lèvre) appartient à la première catégorie. Signalons que le même cas a été rapporté en 1926 par les professeurs Jeanneney et Réchou, à la Société de médecine et de chirurgie. Les rapporteurs signalaient la rareté d'une telle association.

L'observation IV (néoplasme du sigmoïde survenu huit ans après la guérison d'un néoplasme du rein) appartient à la cinquième catégorie.

Parmi les cancers associés des tractus gastro-intestinal et génito-urinaire, on doit faire une place à part à une forme particulière de cancer : la tumeur de Krükenberg. Cet auteur avait décrit en 1895 des tumeurs ovariennes doubles associées à un néoplasme gastrique. Krükenberg les avait décrites comme des néoplasmes primitifs de nature conjonctive. Cette conception fut démentie par la suite, et la thèse d'Assailly (Bordeaux, 1931) nous en trace un tableau clair et précis. Il s'agit de métastases ovariennes un peu particulières, dont le point de départ est un cancer de l'estomac. Ces tumeurs

sont caractérisées au point de vue histologique par des cellules muqueuses en bague (le mucus refoulant le noyau à la périphérie de la cellule), noyées dans un stroma conjonctif abondant. Cet aspect histologique rappelle de très près la structure de l'épithélioma de l'estomac décrit sous le nom de linite gastrique par Brinton. La tumeur est considérée à l'heure actuelle comme une métastase bilatérale des ovaires, révélatrice souvent d'un cancer latent de l'estomac qui se ferait par voie transpéritonéale, l'ovaire étant le seul organe dépourvu de revêtement séreux et déclive.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation I.

(Prof. de Grailly et Prof. agrégé Dubarry.)

Néoplasme du rectum chez un sujet guéri d'un épithélioma de la langue.

Moul..., âgé de 60 ans.

Le malade vient consulter le 29 juin 1945 pour épreintes et glaires sanguinolentes survenues il y a trois ans.

Ce malade avait subi un traitement par la vitamine P.P., qui l'avait amélioré récemment.

L'interrogatoire nous apprend que ce sujet a des gaz faciles par en bas, mais qu'il se retient parce que les glaires sortent avec.

Le malade va deux fois à la selle par nuit.

Au point de vue antécédents, on note un néoplasme de la langue (épithélioma pavimenteux) survenu deux ans auparavant et traité par le radium et un curage ganglionnaire (G. Chavannaz).

Le malade est un ex-gros fumeur et ex-amateur d'aliments très forts et épicés.

Sa femme a eu une grossesse normale et un accouchement à 8 mois avec un enfant n'ayant survécu que quelques heures.

A l'examen, on est en présence d'un sujet court et pléthorique. Il n'y a rien à signaler au niveau de la bouche et du cou. L'abdomen est normal.

Le toucher rectal montre à la face latérale droite de l'ampoule rectale une masse dure, cartonnée, grosse comme un marron. La rectoscopie confirme le diagnostic de néoplasme et le montre situé à 8 centimètres de l'anus.

Le malade refusa pendant longtemps l'opération et ne se confia au chirurgien que tardivement. Celui-ci entreprit une opération qui se révéla délicate à cause des adhérences, et l'exérèse de la tumeur ne put être totale.

La pièce opératoire se révéla être un néoplasme du rectum à type d'épithélioma cylindrique. Le malade est mort rapidement par suite du retard apporté à l'opération.

Observation II.

(Prof. agrégé Dubarry et Dr Dubourg.)

Néoplasme gastrique et néoplasme rectal à développement simultané.

Roul..., 40 ans, garagiste.

Le malade consulte pour la première fois, le 8 novembre 1944, pour des douleurs épigastriques survenant par crises d'une demi-journée, surtout après un repas copieux, mais pas toujours. Depuis quelques mois, des douleurs quotidiennes d'installation progressive tourmentent le malade. Réveillé vers 4-6 heures du matin par des crampes, ces douleurs empêchent tout sommeil et sont soulagées par l'émission de gaz par en haut et par en bas, par l'ingestion de café ou de poudre. Au lever, une petite selle dure est suivie demi-heure après d'une deuxième selle pâteuse ou liquide. La matinée est bonne, les douleurs reprennent à 11 heures et sont calmées par le repas de midi, mais ce dernier entraîne une sensation de pesanteur, qui dure jusqu'à 16 heures. Le soir, dîner très léger, sinon le malade présente des sensations désagréables pendant la soirée et la nuit.

La douleur est quelquefois transfixiante, mais souvent sourde au réveil, sans mauvaise bouche, ni mauvaise haleine.

Appétit très moyen. Pas d'amaigrissement. Vertiges fréquents.

Antécédents. — Appendicectomie en 1936 pour crises subaiguës d'appendicite. Pas de séjour hors de France.

Examen. — Foie normal, mais un signe de Murphy très net. Au niveau de l'abdomen, cæcum un peu gros, corde colique gauche.

A l'examen radiologique, effectué dans de mauvaises conditions (films rares et périmés, révélateur et fixateur de mauvaise qualité), on observe des signes d'antrobulbite; douleur à la pression de l'antre.

L'examen du transit intestinal montre que, neuf heures après l'ingestion, la bouillie est dans le cæcum et le côlon ascendant.

L'examen du chimisme gastrique révèle une légère hypochlorhydrie dans un liquide de stase (40 cm^3 le matin à jeun).

L'examen coprologique montre des selles normales, avec des signes de fermentation.

L'examen fait porter le diagnostic de gastro-bulbite avec point vésiculaire et colite de fermentation. Le malade est mis au régime, à une potion kaolinée-bromurée-belladonée et reste en surveillance.

Un deuxième examen est pratiqué le 16 mars 1945. Le traitement a amélioré les selles, plus de faux besoins, sauf pour quelques gaz, mais pas d'amélioration notable de la dyspepsie hyposthénique et des crampes. Le malade ne dort plus, sauf avec le pantopon, qui le constipe. Sur les selles, glaires sanguinolentes.

Pas d'amaigrissement net.

A l'examen, pâleur anémique. Abdomen normal.

Au toucher rectal, une tumeur du diamètre d'une pièce de 2 francs, pas très loin sur la face antérieure du rectum, faisant saillie, pas très dure, mais à base indurée. La rectoscopie montre un néoplasme indubitale. Une radiographie de l'estomac montre une lacune antrale sur la grande courbure et une petite lacune accessoire avec rigidité segmentaire sur la petite courbure.

Le malade est opéré par le docteur Dubourg.

Première intervention (22 mars 1945). — Laparotomie sus-ombilicale, qui révèle un épithélioma prépylorique du volume d'un citron, avec adénopathies sous-pyloriques et quelques ganglions du côté de la coronaire. La tumeur adhère au mésocôlon transverse et au pancréas, qu'il faut réséquer. Fermeture avec drainage. On complète l'intervention par un anus iliaque gauche. Les suites sont normales, mais, dès le deuxième jour, une fistule pancréatique s'installe pour trois mois, provoquant des ulcérations de

la paroi et une altération de l'état général, qui retarde la seconde intervention.

Deuxième intervention (4 décembre 1945). — Depuis deux mois, l'état général du malade s'est amélioré et permet l'opération. Localement, le néoplasme rectal a doublé environ. Amputation périnéale sans incident.

Le malade est revu en février 1947 porteur de métastases hépatiques.

OBSERVATION III.
(Prof. agrégé DUBARRY.)

Néoplasme de l'œsophage
chez un sujet ayant eu, un an auparavant,
un épithélioma de la lèvre.

Cazen... (G.), âgé de 79 ans.

Le malade consulte, le 23 novembre 1946, pour une gêne pharyngée, une toux sèche et quinteuse, survenues depuis six mois. La dysphagie est surtout marquée pour les liquides, qui sont régurgités aussitôt. Les biscottes passent sans difficulté, s'il mange lentement, en mastiquant bien, mais les liquides ne sont gardés que bus à petites gorgées. L'appétit est normal pour l'âge du malade, les dents sont bonnes. Les selles sont normales.

Les nuits sont parfaites, sans palpitations, ni griffe sternale. Cependant, le malade accuse de la pollakiurie nocturne (4 à 5 mictions par nuit). Pas d'asthénie.

Depuis quelque temps, les phénomènes pharyngés s'affirment et s'aggravent progressivement. Les gaz sortent difficilement, par en haut, mais soulagent beaucoup le malade.

Dans les antécédents, on note un épithélioma de la lèvre inférieure. Il s'agissait d'un épithélioma spino-cellulaire avec globes kératosiques.

L'examen radiologique de l'œsophage montra, à l'union du tiers moyen avec le tiers inférieur, un néoplasme offrant une image d'aspect à la fois marécageux et lacunaire. Pas d'image en radis.

Le malade a été traité à l'oxyferriscorbone sodique en I.M. et mis à un régime évitant les mets irritants.

Ce traitement n'a pas semblé modifier l'évolution de la maladie, et le malade est mort cinq mois plus tard, en juillet 1946. Aucun examen biopsique de la tumeur de l'œsophage n'a été pratiqué.

Observation IV.
(Prof. agrégé Dubarry.)

Cancer du sigmoïde survenu chez un malade atteint et guéri huit ans auparavant d'un cancer du rein.

Petr... (L.), âgé de 63 ans, sabotier.

Antécédents. — Cancer du rein droit s'étant révélé cliniquement en 1936 par des hématuries, des douleurs dans la région lombaire, avec masse anormale dans la fosse lombaire droite.

Une néphrectomie fut pratiquée par le docteur Delay, de Bayonne.

Suites opératoires normales, sans complications.

Aucun examen histologique n'a été fait.

Histoire de la maladie actuelle. — Le malade consulte le 29 décembre 1944 à la suite de l'histoire clinique suivante :

Il y a six mois, au cours d'un effort assez banal, le malade a souffert pendant huit à dix jours de son flanc droit, au niveau de la cicatrice opératoire, puis cela disparut. Le lendemain, cependant, le malade présente une selle normale, mais avec du sang coagulé. Depuis, chaque selle s'accompagne de sang coagulé, non rutilant. Les selles sont pâteuses, fréquentes (7 à 8 par jour), avec quelques faux besoins pour une selle insignifiante, mais pas de ténesme. Le malade évacue ses gaz normalement par en haut et par en bas. Pas de ballonnement.

Le malade signale quelques crises de coliques, dont certaines, rarement très fortes, partant de l'aine droite et gagnant les deux flancs.

Appétit normal, sans intolérance élective, sans vomissement, ni

nausée. Il suit cependant un régime, auquel il attribue son amaigrissement récent de 8 kilos.

Le sujet n'a pas fait de séjour hors de France. Cependant, son médecin traitant lui a fait une série d'émétine, le tout sans amélioration.

Le malade a été opéré en 1944 pour appendicite aiguë.

A l'examen, l'abdomen se révèle normal, sauf peut-être quelques ganglions iliaques internes, mais pas très ligneux.

A la recto-sigmoïdoscopie, on trouve, à 20 cm. de l'anus, du sang coagulé, mêlé à des glaires collées à la paroi sigmoïdienne et rectale.

Le lavement baryté montre un arrêt en haut de la boucle du sigmoïde; un peu de baryte filtre cependant à travers un défilé. Par ailleurs, aérocolie de la moitié de l'anse sigmoïdienne.

L'*intervention* est pratiquée par le docteur Delay. Il résèque le néoplasme sigmoïdien et réunit à la paroi l'intestin accolé en canon de fusil. Dans un second temps, suppression de l'anus iliaque. L'examen histologique de la pièce opératoire n'a pas été fait.

Actuellement, le malade a été revu et paraît rétabli, continuant à s'occuper de son travail.

Observation V.
(Prof. de Grailly.)

Cancers symétriques des deux seins apparus successivement à un an d'intervalle.

Mme Chour..., 50 ans, présentait au niveau du sein gauche une tumeur du volume d'un œuf de poule assez rapidement constituée. Pas d'adénopathie. Etat général bon.

Assez irrégulièrement réglée; pas de règles à certains moments, revenant assez abondantes à d'autres, quelques mois plus tard. Au point de vue état général, léger état hépatique. Signes d'hyperfolliculinie surtout.

Opérée par le docteur G. Dubourg : ablation totale du sein par le procédé de Willy Meyer.

Examen histologique : épithélioma cylindrique avec végétations intracanaliculaire, épithélioma du type dendritique. Ganglions non envahis.

Un an après, l'autre sein est pris à son tour par une tumeur de même aspect. Pas d'adénopathie. Bon état général.

Deuxième intervention identique, mêmes constatations histologiques.

Depuis cette époque, cette dame ne présente aucun trouble. Son état général est parfait et elle a augmenté de plusieurs kilos. Somme toute, depuis un an et demi à deux ans, on ne note aucun indice de récidive.

Observation VI.

(Prof. agrégé Dubarry et Dr G. Dubourg.)

Deux cancers simultanés du sigmoïde et de l'antre pylorique.

Bois... (Jeanne), 54 ans.

Histoire de la maladie. — La malade consulte le 5 mai 1946 à l'Hôpital Saint-André. La malade se plaint de souffrir de l'estomac depuis bientôt quatre ans. Elle présente des périodes douloureuses d'une quinzaine de jours au maximum, entrecoupées de périodes d'accalmie d'une huitaine.

Le matin, la malade se réveille avec mauvaise bouche et nausées. Vers onze heures survient la crise douloureuse : sensation de torsion au niveau de l'épigastre. La prise d'aliments calme les douleurs pendant une heure environ. Ces douleurs reviennent plus vives quatre heures après. Les mêmes phénomènes douloureux accompagnent le repas du soir. La nuit est bonne.

La malade vomit quelquefois. Elle tolère mal les œufs, les sauces. Elle présente des périodes de diarrhée.

D'autre part, dans la semaine qui précéda l'examen, elle a rejeté du sang rouge par l'anus.

Examen. — L'examen abdominal ne révèle rien, si ce n'est une sensibilité marquée sous-hépatique.

Le toucher rectal est négatif, mais la rectoscopie montre un néoplasme en chou-fleur à 12 cm. de l'anus.

Une radiographie de l'estomac, prise en position debout, montre une image suspecte au niveau de la grande courbure, sans caractère ulcéreux; en fait, rien de net.

La malade est alors opérée par le docteur Dubourg.

Première intervention (11 mai 1946). — Anus iliaque gauche, puis résection sigmoïdo-rectale par voie abdomino-sacrée le 21 mai. Dans un premier temps abdominal : décollement du rectum poussé le plus bas possible. La ligature de la mésentérique inférieure ne présente aucune difficulté. Pas de ganglion perceptible à ce niveau. Dans un deuxième temps sacré : section de l'intestin à 20 cm. en amont de la tumeur et à 8 cm. en aval, un peu au-dessus des releveurs. Suture termino-terminale de l'intestin en deux plans. Suites normales.

La malade est soumise à un traitement d'épreuve à base d'Emgé Lumière et de Caparlem pour calmer les phénomènes gastriques. Mais la malade reste fatiguée, son poids n'a pas augmenté et elle continue à se plaindre des troubles gastriques qu'elle présentait avant l'opération. Une nouvelle radiographie prise en septembre n'apporte encore aucune lumière.

Les troubles gastriques sont attribués à une cholécystite, et la malade est soumise à un traitement médical. Elle continue à souffrir beaucoup, aussi le docteur Dubourg pratique deux infiltrations lombaires. On pratique encore du bromure-atropine intraveineux, de la novocaïne intraveineuse. Devant l'échec des traitements médicaux, on se décide à l'opération.

Deuxième intervention (27 décembre 1946). — Après laparotomie médiane, le docteur G. Dubourg tombe sur un épithélioma prépylorique des dimensions d'un œuf de pigeon très facilement extirpable. Il existe quelques rares ganglions sous-pyloriques et au niveau de la chaîne de la coronaire.

Suites excellentes. Jusqu'à ce jour, apparence de guérison.

CHAPITRE IV

CANCERS MULTIPLES ET CLINIQUE

I. — Considérations générales.

1° Localisation des cancers multiples.

Les tumeurs malignes multiples se localisent en des régions de l'organisme où l'on a l'habitude de rencontrer des tumeurs primitives simples.

Les métastases, au contraire, affectent des régions plus rarement atteintes par le cancer primitif. Le siège des métastases semble fixé d'avance pour chaque tumeur primitive, ce siège étant en effet défini par les connexions anatomiques qu'il présente avec la tumeur mère.

Par exemple, les métastases d'un cancer du sein atteindront les plèvres, les poumons, les os, le foie. Dans les cas de cancers multiples, la localisation au sein ne sera pas la première en date et, d'autre part, on aura des associations sein-ovaire, sein-utérus, tube digestif-sein, c'est-à-dire une localisation sur des organes qui sont le siège de prédilection des cancers primitifs.

Cette localisation est parfaitement nette dans nos observations :

I : Néoplasmes de la langue et du rectum.
II : Néoplasmes de l'estomac et du rectum.
III : Néoplasmes de la lèvre et de l'œsophage.
IV : Néoplasmes du rein et du sigmoïde.
V : Néoplasmes de l'estomac et du sigmoïde.

L'étude de la localisation des tumeurs multiples révèle encore un autre fait : l'association fréquente de tumeurs à

siège profond avec des tumeurs à siège superficiel. Le plus souvent, la tumeur superficielle est apparue la première, c'est-à-dire que le processus néoplasique atteint d'abord des régions où le diagnostic sera précoce et le traitement efficace, ce qui permettra la localisation ultérieure de ce processus sur un autre organe. La fréquence de ces associations est mise en évidence par les chiffres que donnent les statistiques sur les cas de cancers du revêtement cutané, des lèvres, des seins, accompagnés ou suivis de cancers d'organes profonds.

La plupart des auteurs signalent la fréquence de ces associations et insistent sur le caractère de relative bénignité du premier néoplasme, qui laisse à l'organisme un terrain presque indemne, capable de donner naissance à une autre prolifération cancéreuse.

La chronologie des tumeurs influe-t-elle sur leur localisation ?

Voilà ce que répond Delcourt à cette question : les localisations cutanées sont aussi fréquentes dans les cas de cancers successifs que dans ceux de cancers simultanés. Les localisations mammaires se rencontrent plus souvent comme néoplasies simultanées, soit par atteinte des deux seins, soit que le processus cancéreux touche le sein et un autre organe.

Nous relevons pour notre part la simultanéité dans les cancers systématisés du tube digestif.

La recherche des diverses associations n'a guère d'intérêt : elles sont régies par le taux habituel de fréquence des néoplasies. C'est ainsi que, d'après Delcourt, l'on rencontre le plus souvent l'association peau-appareil digestif; viennent ensuite par ordre de fréquence : l'association peau-peau, peau-sein, utérus-peau, sein-tube digestif, etc., sans parler des associations de tumeurs systématisées. D'autres associations peuvent se rencontrer, mais elles constituent des curiosités anatomo-pathologiques intéressantes du point de vue seul de leur rareté, tel ce cas de Desaive, rapportant une tumeur du sein coïncidant avec une tumeur du corpuscule carotidien.

2° Chronologie des tumeurs multiples.

L'étude de l'apparition des néoplasmes multiples dans le temps nous permet de distinguer deux catégories de tumeurs multiples :

a) les tumeurs simultanées ou synchrones, c'est-à-dire des tumeurs coexistant chez un même malade et évoluant chacune pour leur propre compte;

b) les tumeurs successives, c'est-à-dire des tumeurs apparaissant les unes après les autres, avec un intervalle de temps très variable.

Quelques statistiques nous donnent d'utiles renseignements sur ces deux sortes de tumeurs.

Stalker, Phillips et Pemberton, sur 113 cas de tumeurs multiples recueillies, notent :

50 cas (soit 45 %) de cancers simultanés;
63 cas (soit 55 %) de cancers successifs.

Les cancers successifs sont apparus dans des laps de temps très variables :

31 cas (soit 26,5 %) présentent un intervalle de cinq ans et plus;
31 cas (soit 26,5 %) présentent un intervalle de dix ans et plus;
1 cas enfin, où l'intervalle dura quarante-trois ans.

Mais ces chiffres n'excluent pas les cas où les cancers successifs se sont développés à très brève échéance. C'est ainsi que Desaive note un intervalle minimum de vingt-deux mois entre l'apparition de deux cancers. Warren et Gates signalent un intervalle de trente-six mois et Müller un intervalle de dix-huit mois. Delcourt note aussi un très faible intervalle dans la succession des tumeurs malignes multiples. Pour cet auteur, le facteur temps ne jouerait pas dans l'apparition des tumeurs, la longue durée de la guérison obtenue après un premier cancer n'augmenterait en rien les chances de voir survenir un nouveau cancer. Il y aurait analogie avec

les récidives, pour lesquelles la probabilité diminue après un traitement bien conduit, quand la guérison s'affirme longue. Ce serait dans les cinq premières années qui suivent le premier cancer que le deuxième cancer primitif surviendrait avec le plus de fréquence. Parmi les observations recueillies par nous, les intervalles qui existaient entre les cancers successifs se situent dans ces cinq premières années, sauf pour une (huit ans).

Delcourt attire encore l'attention sur les cas où les deux cancers surviennent après un laps de temps très court. Souvent, les deux cancers sont simultanés et paraissent successifs, parce que l'un présente une évolution clinique retardée. Le second cancer peut alors être considéré comme simultané au premier, mais avec une période de latence clinique, sinon anatomo-pathologique.

Quant à la fréquence respective des deux formes chronologiques des cancers multiples, il semble qu'elle soit plus élevée pour les cancers à début clinique successif que pour les cancers simultanés.

Fernandez-Colmeïro apporte un ensemble de 57 cas, dont :

10 sont des cancers multiples simultanés;
27 sont des cancers multiples successifs.

Delcourt note de son côté :

27 cancers simultanés;
83 cancers successifs.

Ces statistiques récentes montrent que les cancers successifs sont deux fois plus fréquents que les cancers simultanés. Stalker, Philipps et Pemberton, dans leur statistique plus ancienne, donnaient des chiffres sensiblement égaux pour les deux catégories de tumeurs.

3° Rôle de l'âge dans les cancers multiples.

Certains auteurs ont étudié le rôle de l'âge comme facteur étiologique dans la genèse des néoplasmes multiples. Siebke,

étudiant 55 cas de tumeurs multiples, conclut que les tumeurs malignes multiples s'observent après 70 ans, et très rarement avant 50 ans.

Les cancers survenant avant l'âge de 50 ans sont, comme le soulignent R. Huguenin et Berthon, les cancers les plus menaçants pour la vie, à savoir les cancers des os, des testicules, du système nerveux, certains cancers de l'appareil génital féminin.

Cet état de choses explique la rareté des cancers multiples avant cet âge, car la malignité de ces cancers, la rapidité de leur évolution, ne laissent pas le temps à l'organisme de faire une seconde localisation. Siebke pense que le grand âge est un facteur de multiplicité des cancers et admet que le développement de ces néoplasmes est en rapport avec une grande diminution de résistance de l'organisme; dans ces cas, la cachexie est particulièrement rapide, et, ordinairement, les métastases n'ont pas le temps de se développer.

En fait, les tumeurs multiples ne sont pas l'apanage de l'extrême vieillesse, et les statistiques américaines portant sur un nombre plus élevé de cas apportent des précisions sur cette question. Stalker, Phillips et Pemberton, étudiant un ensemble de 113 cas, représentés par 63 femmes et 50 hommes, trouvent un âge moyen de 59,7. Hanlon, de son côté, publie le chiffre de 62,6; Owen, celui de 62,1; Hurt et Broders, celui de 50,4, et, enfin, Warren et Gates, celui de 55,5. D'après ces auteurs, l'âge moyen constaté chez les cancéreux multiples varie entre 50 et 70 ans, c'est-à-dire l'âge constaté dans les cas de cancer unique. L'âge ne paraît donc jouer aucun rôle évident dans l'apparition de plusieurs néoplasmes.

Dans une de nos observations, le malade était porteur de deux cancers simultanés et était âgé de 40 ans, donc relativement jeune. L'âge de nos autres malades s'échelonnait dans les limites données par les auteurs américains.

De même, quelques auteurs ont signalé la plus grande

fréquence des néoplasmes multiples chez les femmes. C'est ainsi que Delcourt trouve :

— des cancers simultanés :

14 fois chez des femmes;
13 fois chez des hommes;

— des cancers successifs :

54 fois chez des femmes;
29 fois chez des hommes.

La plus grande fréquence des tumeurs multiples chez les femmes tire peut-être son origine de la fréquence des tumeurs du système génital. Or, ces néoplasmes s'associent très souvent à des néoplasmes soit mammaires, soit de quelque autre région du tractus génital. L'action de la folliculine sur tous ces organes est peut-être la cause de ces associations.

Sur les 19 cas de cancers multiples rapportés par Jacob, de Nancy, 13 femmes sont atteintes et 6 hommes seulement. Mais cet auteur fait remarquer que, d'après les statistiques de 1927, le cancer simple est deux fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme entre 30 et 70 ans, c'est-à-dire à l'âge où l'on rencontre aussi les cancers multiples.

Il n'y a donc point de facteur sexe dans la prédisposition aux cancers multiples.

4° Multiplicité des tumeurs.

Le nombre des tumeurs multiples que l'on peut rencontrer chez un même individu, soit simultanées, soit successives, est des plus variables.

On a signalé des cas de cancers doubles, triples, quadruples, etc., mais l'éventualité la plus fréquente est le cancer double, et en particulier l'épithélioma double. Quelques cas de cancers triples ont été publiés (Desaive, Hartmann, Jacob, Nemours-Auguste).

Stalker, en particulier, a rapporté cette série exceptionnelle. Sur 64 cas de cancers multiples :

50 cas de tumeurs doubles;
11 cas de tumeurs triples;
2 cas de tumeurs quadruples;
1 cas de tumeurs quintuples.

De ces statistiques, il ressort que le nombre des tumeurs multiples est d'autant plus élevé que le malade sur lequel elles se sont développées a été atteint plus précocement et qu'il a été soigné plus radicalement et plus vite.

5° Tumeurs multiples et tumeurs bénignes.

La constatation de tumeurs bénignes multiples est très fréquente : angiomatose, fibromatose, lipomes disséminés, nævi, etc. Or, s'il est vrai que ces tumeurs, en tant qu'état précancéreux local, prédisposent au cancer, leur rôle dans la genèse des cancers multiples ne doit pas être négligeable.

Le fait de rencontrer plusieurs tumeurs bénignes capables de dégénérer chacune pour leur propre compte donne l'explication de la fréquence de la coexistence des tumeurs bénignes avec des tumeurs malignes multiples. Hartmann, dans les cas de cancers symétriques des seins, ne considère-t-il pas comme test d'indépendance des deux tumeurs le fait de constater des lésions de mammite sclérokystique dans les deux seins.

La présence de nombreuses tumeurs bénignes chez un même malade doit nous tenir en éveil sur la possibilité de coexistence de plusieurs néoplasmes dans les cas où l'une d'elles viendrait à dégénérer. Il est à remarquer que ces tumeurs bénignes, de même que les autres états précancéreux ; métaplasie, hyperplasie, se localisent souvent sur un système (par exemple, le revêtement cutané, le tube digestif). Ces états précancéreux, agissant comme facteurs localisateurs d'un processus cancérigène d'ordre général (on a parlé de terrain cancéreux, de virus cancéreux, nous verrons ultérieurement ce qu'on peut penser à ce sujet), jouent, par leur distribution dans l'organisme, un rôle essentiel dans la systématisation des tumeurs malignes multiples.

II. — Le problème du diagnostic.

Le diagnostic des tumeurs multiples est un des plus ardus de la pathologie, et aussi un des plus importants pour le traitement. Il y a, en effet, une différence considérable entre la conduite à tenir devant une métastase et une nouvelle tumeur primitive. Lorsque survient une métastase chez un malade porteur d'un néoplasme, traité ou non, il est logique de faire des réserves sur le pronostic et sur l'efficacité de l'acte thérapeutique visant la deuxième localisation.

Au contraire, dans le cas d'une nouvelle tumeur primitive, tout nous autorise à pratiquer une cure radicale, qui pourra s'avérer salutaire. Le pronostic et le traitement dépendent donc avant tout du diagnostic fixant le caractère primitif ou secondaire d'une nouvelle tumeur, mais combien difficile est généralement ce diagnostic !

On ne saurait trop insister sur le fait que le clinicien, lors de la survenue d'une lésion néoplasique nouvelle chez un malade ayant déjà eu un cancer, a trop tendance à porter le diagnostic de métastase. La métastase est la première idée qui lui vient à l'esprit, sinon la seule.

Quels sont, en effet, les éléments cliniques qui pourront nous conduire au diagnostic de néoplasmes multiples ?

a) *Le siège de la deuxième lésion.* — Un élément de présomption clinique pourra nous être apporté par la loi de Virchow, selon laquelle les organes qui sont fréquemment le siège de tumeurs primitives sont rarement le siège de métastases. Il faut donc rechercher si le siège de la deuxième néoplasie coïncide avec celui des métastases habituelles au premier néoplasme, c'est-à-dire rechercher les relations anatomiques entre les deux néoplasmes. Cependant, cette loi de Virchow n'a qu'une valeur relative, certains cancers d'organe réputés primitifs peuvent se révéler des métastases. Il en est ainsi des surrénales, qui, pendant longtemps, avaient été considérées comme un siège de prédilection du cancer

primitif, à l'exclusion de tout cancer métastatique. Un travail original du Professeur Dupérié et de de Lachaud a attiré l'attention sur l'envahissement métastatique des surrénales au cours de l'évolution du cancer du poumon. Cependant, ces auteurs signalent une particularité clinique importante : le cancer secondaire atteint les deux surrénales simultanément et ne s'accompagne, le plus souvent, d'aucun symptôme d'insuffisance surrénalienne. Le cancer primitif est unilatéral.

Nous signalons ici une erreur facilement commise, celle qui survient lorsque la métastase se révèle cliniquement avant la tumeur mère. La chronologie de ces tumeurs est très importante pour le diagnostic, car, dans ces circonstances, le siège de la deuxième tumeur peut paraître paradoxal par rapport au premier et faire croire à une nouvelle tumeur primitive. C'est ainsi que, dans l'observation d'une malade atteinte de cancer mammaire, nous avons noté l'apparition d'une métastase du côlon quatre ans avant l'apparition clinique du cancer du sein, ce qui avait fait porter alors le diagnostic de cancer primitif du côlon.

b) *L'aspect clinique du deuxième néoplasme.* — Les néoplasmes primitifs sont des tumeurs qui, tout en ayant un caractère envahissant propre aux tumeurs malignes, procèdent d'un même foyer.

Les métastases se caractérisent souvent par des foyers à noyaux multiples, qui apparaissent isolés les uns des autres.

c) *La longueur de l'intervalle de temps séparant l'apparition des deux tumeurs.* — De nombreux auteurs soulignent que le diagnostic de tumeurs multiples est d'autant plus certain que cet intervalle de temps est plus long. Dans la règle, les récidives et les métastases surviennent assez précocement après le premier néoplasme.

Quand, par exemple, une malade, traitée et guérie, semble-t-il, dix ans auparavant, pour un cancer du sein, revient avec un deuxième cancer siégeant, soit sur le côté opéré, soit sur l'autre, soit en un autre point de l'organisme, on ne peut

s'empêcher de penser qu'il s'agit là, non d'une récidive ou d'une métastase, mais d'un autre cancer sans relation directe avec le premier, et qui doit, en conséquence, être traité comme une tumeur primitive.

d) *Le résultat de la biopsie.* — Il est hors de doute que la dissemblance des aspects histologiques de deux néoplasmes représente un argument irréfutable de cancers multiples, mais nous avons vu que, dans de nombreux cas (cancers du sein en particulier), l'histologie est incapable de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

Quant à l'étude biopsique de la première tumeur, elle peut apporter quelques renseignements utiles : dans les cas où la métastase est peu probable, on note une limitation des lésions, les lymphatiques péritumoraux ne sont pas envahis, les contours de la tumeur sont nets et sans cellules migratrices ou isolées (Kellner).

e) *L'absence de métastase.* — Certains cancers ne font pas ou exceptionnellement des métastases : ainsi, le cancer cutané, le cancer du col, etc.

Warren et Gates font ainsi remarquer que, dans 40 % des cancers du col évolués, ils n'ont pas observé de métastase.

Inversement, lorsqu'une nouvelle tumeur se développe et s'accompagne de noyaux néoplasiques présentant le siège habituel des métastases propres à cette nouvelle tumeur et non celui de la première, il y a lieu de penser que cette nouvelle tumeur est un second cancer primitif et non point une métastase. Dans une observation citée par Huguenin, Brian-Gardield et Boucabeille, cette particularité était très nette : il s'agissait d'une malade présentant un cancer du poumon survenu deux ans après la guérison d'un cancer du col de l'utérus. Cette tumeur pulmonaire était accompagnée de nombreuses métastases osseuses ! Dans un tel cas, il était plus logique de considérer ces métastases comme dépendant d'un cancer primitif du poumon, plutôt que de considérer ces localisations pulmonaires et osseuses comme des métas-

tases tardives du cancer du col. Cette impression clinique fut d'ailleurs confirmée par l'examen histologique des pièces.

f) *Notion d'hérédité du cancer.* — Phillips, Stalker et Pemberton, étudiant les antécédents des cancéreux multiples, trouvent le cancer dans les ascendants dans 26,6 % des cas.

La comparaison des résultats obtenus par les différents auteurs s'étant occupés du facteur hérédité dans la genèse des cancers multiples nous donne un pourcentage de 15 à 30 %.

Fernandez-Colmeiro, étudiant les associations du cancer de l'utérus avec les cancers du sein ou d'autres organes, relève 27 % des cas de cancers multiples dans lesquels on trouve des antécédents néoplasiques chez les ascendants, alors que ce pourcentage tombe à 12 % sur un total de 200 cancers du col simples.

Bien que le nombre des cancers multiples étudiés soit faible pour établir un pourcentage, l'auteur souligne la différence caractéristique qui sépare les deux cas et croit pouvoir admettre une plus grande fréquence de cancers familiaux chez les malades atteintes de cancer associé au cancer de l'utérus.

Il semble que le facteur hérédité ne soit pas à négliger et doive nous engager à rechercher plus précocement le cancer chez les sujets chez qui pèse cette lourde hérédité et à faire un examen somatique très complet, sans se contenter de la première lésion rencontrée.

III. — Le problème du pronostic.

Connaissant le pronostic plus ou moins grave des cancers simples, il nous paraît utile de considérer celui des cancers multiples.

Le pronostic doit se poser d'une manière différente suivant que l'on a affaire à des tumeurs simultanées ou successives.

1° Cancers successifs.

Les tumeurs apparaissant successivement et à des intervalles de temps très variables, le pronostic de ces tumeurs se pose séparément pour chacune d'elles.

Le malade ne porte en fait qu'une seule tumeur à la fois, et si, quelquefois, lors de la deuxième localisation, la nouvelle tumeur peut trouver un organisme amoindri dans ses défenses, la règle est de constater, au moment de l'apparition du second néoplasme, un terrain suffisamment résistant pour que le pronostic de ce dernier ne soit pas aggravé.

Le pronostic global ne dépend donc que du pronostic propre à chaque tumeur, c'est-à-dire en rapport avec son degré d'évolution, sa nature, sa curabilité.

Si les deux néoplasmes ayant affecté le malade sont de pronostic favorable tous deux, la guérison pourra être complète et le malade ne supporte aucun préjudice de la part de la multiplicité des tumeurs. Effectivement, on voit de nombreux cas de guérison de tumeurs multiples; ce fait a été signalé par de nombreux auteurs : Desaive, Firkel, Chevremont et Dardennes, en particulier. Mais il faut bien savoir que, si le pronostic des tumeurs multiples successives est relativement bénin, c'est parce que les malades font des localisations particulièrement favorables au diagnostic précoce et au traitement. Par définition, la présence de cancers multiples successifs exige que la première localisation ait été cliniquement guérie. L'impuissance de notre thérapeutique dans les cas où la première tumeur présente un siège difficile à atteindre, un degré d'évolution avancé ou un caractère de malignité redoutable explique l'absence de certaines associations de cancers primitifs.

Si l'un des néoplasmes a un fâcheux pronostic, et c'est toujours le second pour la raison que nous venons de rapporter, le pronostic global ne dépend que de ce dernier.

C'est ainsi que, dans l'observation III (néoplasme de l'œsophage après néoplasme de la lèvre), le pronostic a été fatal,

non en raison de la multiplicité des tumeurs, mais à cause du cancer de l'œsophage, qui dépasse actuellement nos ressources thérapeutiques.

Il semble que, chez ces malades, l'affection cancéreuse évolue en deux stades, l'un peu malin, correspondant au développement d'un néoplasme cutané ou à celui d'un cancer facilement accessible, et l'autre plus rapide, comme si avait disparu l'action d'un facteur inhibiteur.

2° Cancers simultanés.

Lorsque les cancers apparaissent simultanément, il y a lieu d'envisager le pronostic global et le pronostic partiel.

Chaque tumeur possède un pronostic propre, variable suivant la structure histologique, sa localisation, son évolution, etc., mais le pronostic global ne paraît pas être l'addition pure et simple des deux pronostics. Les deux tumeurs peuvent évoluer indépendamment l'une de l'autre, d'une manière parallèle et s'ignorant mutuellement, mais, en général, les deux tumeurs présentent des interactions entre elles.

Dans certains cas, une tumeur semble exercer sur l'autre une stimulation, une accélération de l'évolution, et la multiplicité donne au pronostic un sens d'aggravation. C'est ainsi que Siebke constate que, dans les cas de tumeurs multiples, la cachexie est plus rapide et le malade ne survit même pas assez pour permettre le développement de métastases.

Peut-être, dans d'autres cas, une tumeur crée au niveau de la seconde un état d'inhibition, imprimant à cette tumeur une croissance ralentie, une expansion limitée. La multiplicité des tumeurs n'assombrit pas alors le pronostic global.

Les expériences effectuées par Murray et Deelmann sur les souris établissent les faits suivants :

L'existence d'une tumeur maligne au niveau d'un organe ou d'un tissu donné exerce souvent une action inhibitrice sur les autres lésions bénignes ou malignes du voisinage.

Si on supprime le premier néoplasme, les autres évoluent rapidement à leur tour.

La greffe cancéreuse chez l'animal nous apprend encore que, si l'animal présente une première greffe en évolution, la deuxième ne prend pas, ou bien elle prend très mal, évolue lentement et très souvent se résorbe. Ces résultats, confirmés par de nombreux expérimentateurs, contribuent à montrer le rôle que doivent jouer les humeurs dans ces phénomènes.

En résumé, la présence d'un premier cancer crée dans l'organisme un état d'inhibition qui influe sur l'apparition ou le développement d'un autre cancer (Wet Pienaar), et cet état d'inhibition se trouve représenté par des modifications d'ordre sérologique. C'est ainsi que Hirtzfeld a pu mettre en évidence l'apparition dans le sang des cancéreux d'anticorps capables de disloquer les albumines d'un autre néoplasme. La réaction d'Abderhalden est d'ailleurs basée sur la présence de ferments de défense de ce type dans le sang des cancéreux.

Il n'est donc pas permis d'affirmer à priori que la multiplicité des cancers, lorsque les formes observées sont curables, constitue une cause importante d'assombrissement du pronostic.

IV. — Considérations sur le traitement des cancers multiples.

Nous avons déjà souligné l'intérêt du diagnostic pour l'établissement du traitement, la conduite à tenir devant un néoplasme primitif étant totalement différente de celle à tenir devant une métastase.

Le diagnostic de cancers multiples comporte un acte thérapeutique immédiat, qui vise à supprimer radicalement le foyer et, par là, à éviter les récidives et les métastases.

En présence d'une métastase, au contraire, la thérapeutique ne cherche pas à supprimer le nouveau foyer, sauf s'il se trouve isolé, car elle ne toucherait pas la lésion initiale,

génératrice possible de nouvelles métastases. A ce stade, le médecin se trouve désarmé et ne peut tenter qu'un traitement médical, le plus souvent symptomatique.

Un autre fait est à mettre en évidence, c'est que la thérapeutique actuelle, qu'elle soit chirurgicale ou physiothérapique, n'empêche pas l'éclosion d'un nouveau cancer. Ses progrès ont diminué la fréquence des récidives et des métastases, mais semblent devoir augmenter celle des cancers multiples en annihilant sur place le processus cancéreux et en donnant la survie nécessaire à de nouvelles localisations.

La multiplicité des cancers soulève la question de l'action d'un même facteur cancérigène dans leur genèse, facteur que l'examen pourra quelquefois déceler et auquel la thérapeutique pourra utilement s'adresser (nous avons vu précédemment le rôle probable de l'hyperfolliculinie dans la genèse des cancers doubles des seins et le traitement proposé par quelques auteurs).

CHAPITRE V

CANCERS MULTIPLES ET PATHOGENIE DU CANCER

I. — Statistiques.

Ce sont les statistiques établies ces dernières années dans de nombreux pays qui apportent le plus de documents à la contribution du problème des néoplasmes multiples.

De très nombreux travaux ont été publiés sur ce sujet.

En langue française, nous citerons les travaux de Regaud, de Sabrazès, de Dujardin, Lafforet, Martinez, Hartmann, Fernandez-Colmeiro.

La Belgique nous apporte les statistiques de Delcourt, Desaive, Firkel, Chevremont et Dardennes.

En langue anglaise, ont paru les travaux de Owen, Murray, Orr, Warren et Gates, Hurt et Broders, Schreiner et Wehr, Bügher et Bürke.

Citons les travaux de langue allemande de Pühr, Siebke, Fritsch, Goriainova et Schabad, Baumgartner, Holmquist et Nelson; les travaux de langue italienne de Bibello et Montanini, et, en langue espagnole, les travaux de Lombart et Jabonaro.

Les Américains donnent des pourcentages très élevés, peut-être parce que, comme le souligne très justement Fernandez-Colmeiro, ces auteurs possèdent des examens anatomo-pathologiques plus complets, ou bien parce qu'ils désignent des cas douteux.

Goetze trouve, sur une série de 2.500 cas de tumeurs malignes environ, 113 cas de tumeurs primaires multiples, soit 4,52 %.

En 1932, Warren et Gates rapportent, sur un total de

1.078 nécropsies pour cancer, 40 cas de carcinomes multiples, soit 3,7 %.

Hurt et Broders, en 1933, étudiant une série de 2.124 cas de tumeurs malignes observées à la Clinique Mayo, pendant l'année 1929, trouvent 71 cas de néoplasmes multiples, soit 3,3 %.

En 1934, Schreiner et Wehr rapportent une série de 11.212 cas de tumeurs malignes, observées en vingt années au State Hospital in Buffalo, New-York, parmi lesquels ils constatèrent 307 cas de tumeurs primaires malignes, soit 2,7 %.

Bugher, en 1934 également, pratique 4.394 nécropsies. Sur ce total, 993 sont des carcinomateux, et, parmi eux, 30 cas, soit 3,1 %, présentent des cancers multiples.

Burke, en 1936, observe 583 cas de cancers, recueillis au Wisconsin General Hospital, à Madison, et isole 46 cas, soit 7,8 %, de néoplasmes multiples.

Les travaux allemands, comme d'ailleurs tous les travaux européens, donnent des chiffres plus modestes.

Muller, étudiant 1.121 cas de cancer, trouve 18 cas authentiques de cancers multiples, soit 1,6 %.

Sikl recueille, sur un total de 1.123 cancers, 10 cas de cancers multiples, soit 0,89 %.

Goriainova et Schabad, de Léningrad, apportent un ensemble de 1.238 cancéreux, dont 23 sont porteurs de lésions multiples primaires, soit 1,8 %.

Holmquist et Nelson pratiquent 4.000 autopsies de cancéreux à l'Hôpital Saint-Erik de Stockholm pendant la période 1930-1936 et signalent un pourcentage de 1,2 en faveur des cancers multiples.

Hilgert, en 1939, réunit à l'Institut de pathologie de Rostock un ensemble de 1.347 tumeurs malignes s'étalant de 1929 à 1938 et relève 28 cancers multiples non systématisés, soit 2,2 %.

Les statistiques belges comprennent :

— celle de Desaive, Firkel, Chevremont et Dardennes, qui

réunit en 1939 un total de 3.115 cancéreux (Centre anticancéreux de Liége) parmi lesquels 36, soit 1,115 %, présentent des tumeurs multiples non systématisées;

— celle de Delcourt, en 1943, qui groupe un ensemble de 9.127 cancers suivis durant la période de 1927-1942 au Centre des tumeurs à Bruxelles. Sur ce chiffre, 27 cas sont des cancers doubles simultanés, soit 0,285 %, et 84 ont été revus pour un second cancer, soit 0,931 %. Le pourcentage global établi par cet auteur s'élève à 1,216.

Signalons encore les travaux d'Egli, à Bâle, qui trouve 13 cas de cancers multiples sur 966 autopsies de cancéreux, soit 1,345 %; les travaux de Bibello et Montanini, en Italie, qui, sur 1.154 cancéreux, rapportent 7 cas seulement de cancers doubles, soit 0,6 %, et ceux de Lombart et Jabonaro, qui signalent un pourcentage de 2,15 (mais ici sont comprises les tumeurs bénignes).

Nous terminerons cette longue énumération en rappelant les travaux français.

Regaud recueille 284 cancers génitaux et trouve 6 cas de cancers multiples, soit 2,1 %.

Hartmann, en 1935, rapporte 35 cas de tumeurs primitives multiples sur un total de 3.500 cancers, soit 1 %.

En 1942, P. Jacob, ayant recherché au Centre anticancéreux de Nancy les cas de cancers multiples indépendants rencontrés depuis 1926, relève 19 cas d'épithéliomas doubles sur un ensemble de 5.575 cancéreux, soit 0,34 %.

Fernandez-Colmeiro réunit en 1946 à l'Institut du radium, Fondation Curie, un ensemble de 2.352 cas de cancers génitaux (2.213 cancers du col, 96 cancers du corps de l'utérus et 42 cancers du vagin), et relève 20 malades où il y avait association avec des tumeurs, soit des seins, soit d'autres organes, donnant un pourcentage de 1,57.

En conclusion, le pourcentage qui se dégage de toutes ces statistiques se situe entre 0,34 (chiffre le plus bas donné par Jacob) et 7,8 (chiffre le plus élevé donné par Burke). De telles différences entre les pourcentages établis par ces différents

auteurs semblent devoir relever de la fameuse loi des séries, qui fausse les résultats lorsque le nombre des cas rapportés est trop faible. Aussi ne faut-il tenir compte que des statistiques établies sur un ensemble supérieur à 500.

Cependant, malgré cela, on note encore des écarts considérables. Par exemple, Ward donne 94 cas sur 1.773 traités à l'Institut du radium à Londres, soit 5,2 %, alors que Gade donne 32 cas sur 4.213. La raison de telles différences est facile à retrouver : ce ne sont pas toujours les mêmes cas qui sont envisagés sous la dénomination de cancers primitifs multiples, chaque institut étant spécialisé dans le traitement de tel ou tel cas : c'est ainsi que la statistique de Ward concerne les cancers de la peau et celle de Gade les cancers chirurgicaux.

Si l'on compare les résultats acquis sur un nombre important de cas observés, on constate que le chiffre moyen le plus probable se situe entre 1 et 2 %. Les auteurs américains donnent des chiffres plus élevés, mais Warren et Gates, en comparant les séries de cancers primitifs multiples, dans lesquelles le nombre total des autopsies pour cancer était bien nettement indiqué et émanant de centres traitant tous les cas de cancers, trouvent, sur un total de 20.738 cancers, 277 cancers multiples, soit 1,3 %.

C'est donc bien autour de ce chiffre de 1,5 % qu'oscillent tous les résultats, et cependant, si l'on tient compte du fait que de nombreux cas passent certainement inaperçus, noyés qu'ils sont dans le tableau clinique de l'évolution d'un premier cancer, ou non retrouvés à l'autopsie, parce que le premier aura passé inaperçu au moment où on examine un malade qui vient pour une nouvelle néoplasie (il en est ainsi de certains petits cancers cutanés qui ne laissent qu'une petite cicatrice après traitement), il semble que ce chiffre soit faible. D'autre part, ces statistiques ne reflètent pas l'exacte vérité sur la fréquence des cancers multiples, parce qu'elles ne tiennent compte que des cas reconnus à l'autopsie, alors que nombreux sont les cas de cancers multiples simultanés et surtout successifs évoluant vers la guérison.

En présence de la multitude des facteurs jouant dans l'établissement de ces statistiques, il est permis de penser que la proportion indiquée constitue certainement un minimum.

II. — Cancers multiples et lois des probabilités.

L'établissement de statistiques sur les cancers multiples a pour but non seulement de faire connaître la fréquence réelle de ces tumeurs, mais encore d'essayer de tirer la signification de cette multiplicité.

De tous temps, les auteurs ont recherché quel pouvait être le rôle du terrain dans la genèse du cancer. Pour faire jouer à ce terrain un rôle véritablement évident, il fallait rechercher si l'apparition de plusieurs tumeurs chez un même individu était le fait du hasard, c'est-à-dire obéissait aux lois de la coïncidence ou traduisait au contraire un état de réceptivité particulièrement net, conséquence de modifications humorales.

Pour cela, il était nécessaire de comparer le pourcentage des cancéreux multiples donné par les statistiques et celui donné par le calcul des probabilités.

Certains auteurs (Muller, Warren et Gates, Desaive et Firkel) ont établi ce pourcentage probable en faisant entrer dans leurs calculs :

— la durée d'évolution moyenne du cancer;
— le nombre des cancéreux,
— et le nombre des sujets susceptibles de faire du cancer dans un ensemble de population donné et dans un temps donné.

Müller, donnant à la durée moyenne d'évolution du cancer la valeur d'un an, trouva un chiffre voisin de 7, alors que celui de ses autopsies était seulement de 4. Il concluait à l'absence du rôle du terrain dans la genèse du cancer.

Quelques années plus tard, Desaive et Firkel reprirent ces calculs, car il y avait à la base une erreur : d'abord, la durée

moyenne d'évolution du cancer prise par Müller était trop faible par rapport à l'ensemble des cancers, et, d'autre part, son calcul était basé sur un ensemble de mortalité par cancer trop restreint.

Pour la statistique de mortalité, étudiée par Desaive, le pourcentage probable de cancer double est égal à 0,612 avec un correctif en plus et en moins de 0,528, soit un chiffre compris entre 0,084 et 1,140, tandis que le pourcentage réel de cancéreux multiples décelés à l'autopsie est de 1,429. Il y a donc supériorité des cancers doubles sur le nombre probable. Mais si cette supériorité des cancers doubles observés par Desaive sur le nombre prévu par le calcul des probabilités est nette, elle reste malgré tout peu élevée.

Warren et Gates avaient établi en 1932 une statistique identique portant sur un total de 1.036 cancéreux. Les chiffres obtenus étaient plus éloquents :

chiffre probable, 2,19 pour les hommes; chiffre réel, 15;

chiffre probable, 3,05 pour les femmes; chiffre réel, 25.

Mais cette statistique comprend toute espèce de cancers multiples, aussi ces auteurs se limitent à dire que ces chiffres impliquent l'existence chez certains sujets seulement d'une prédisposition ou susceptibilité au cancer.

De son côté, Bugher calcula le pourcentage conforme au calcul des probabilités en considérant la valeur probable et la valeur réelle du nombre de morts par cancer comme des fonctions continues de l'âge. Le nombre des morts par cancers doubles autopsiés se montra légèrement supérieur à celui de ses calculs. Bugher estime que la prédisposition au cancer ne doit exister que pour certains individus ou groupe d'individus.

Y a-t-il ou n'y a-t-il pas un terrain cancéreux ?

C'est une question à laquelle les auteurs de statistiques hésitent à répondre, car la différence entre les chiffres qu'ils apportent est faible.

A vrai dire, quelles que soient les modalités de ce terrain (permanent ou non), la prédisposition néoplasique acquise ou héréditaire semble intervenir, à titre tout au moins de facteur adjuvant, dans un certain nombre de cancérisations.

On peut se demander si les cancers multiples ne doivent pas être attribués, plutôt qu'à une prédisposition particulière à faire du néoplasme, au fait que les porteurs de ces tumeurs multiples ont été soumis par leur genre de vie à l'action répétée d'agents cancérigènes connus ou inconnus.

L'étude des cancers doubles n'apporte ainsi pas d'arguments probants en faveur des anciennes théories humorales de la genèse du cancer.

III. — Terrain cancéreux et précancéreux.

De nombreux cancérologues ont étudié les modifications humorales au cours du développement du cancer, mais les opinions diffèrent quant à leur signification.

Il est hors de doute que le cancer, au cours de son évolution, altère notablement les métabolismes de l'individu qui en est porteur : les modifications des milieux de l'organisme cancéreux (sang et urines) le prouvent bien. Mais il est difficile de dire si ces modifications précèdent l'apparition du cancer ou lui succèdent. Reding, en particulier, s'est attaché à mesurer les diverses modifications des éléments chimiques entrant dans la composition du sang, et s'est efforcé d'ériger en doctrine le rôle du terrain cancérigène. Dans son livre très documenté, intitulé « Terrain cancéreux et cancérisable », il présente le cancer comme la conséquence de ces altérations sérologiques.

Quelles sont donc les modifications physico-chimiques du sérum des cancéreux et sont-elles constantes ?

a) *Le PH sanguin.* — Certains auteurs l'ont trouvé élevé : Reding et Schlosse, 7,48 au lieu de 7,36; Chambers, 7,45 au lieu de 7,31; Woodward, Schooner, Fry, Torrange et Mac Donald, 7,44 au lieu de 7,35-7,38, mais dans les seuls cas avancés, etc.

D'autres auteurs l'ont trouvé diminué : Oszacki, Rosé et Jackus, Woodward, 7,45 au lieu de 7,46, ou presque normal : Mercier et Rossier, 7,36 au lieu de 7,37; Peyre et Sannié. 7,43-7,46 au lieu de 7,42.

La réserve alcaline est normale (Chambers, Reding et Schlosse), diminuée (Chigi, Schneider et Achelis) ou augmentée (Sannié, Bugnard, Colombies, Miletzky et Boursiac).

b) *Métabolisme des hydrates de carbone.* — La glycémie est parfois augmentée (Mercier et Rossier, Roffo et Correa, Reding et Schlosse), parfois abaissée (Rohdendung), le plus souvent normale (Bugnard, Colombies, Miletzky et Boursiac).

L'hyperglycémie provoquée montre une courbe analogue aux paradiabétiques (Reding, Mège).

La lacticémie peut être augmentée (Wartburg, Mauriac, Servantie et Rioux) ou normale (Vernes, Schumacher).

c) *Eléments minéraux :*

1° Le Na sanguin est normal chez les cancéreux (Watermann, Theis et Benedickt) ou augmenté (Rohdendung);

2° Le taux de K est normal (Watermann, Theis et Benedickt) dans les cas non accompagnés de cachexie, ou abaissé (Gerli, Pietravalla) ou augmenté (Reding, Roffo et Lasserre);

3° Le Ca sanguin est habituellement inchangé (Watermann, Roffo et Lasserre, Mercier et Rossier). Certains auteurs l'ont trouvé élevé (Gerli) ou abaissé (Reding et Schlosse);

4° Le rapport $\frac{K}{Ca}$ normalement égal à 2, a été considéré chez les cancéreux comme plus élevé (Roffo et Lasserre) ou moins élevé (Gerli);

5° Le taux du Mg dans le sang des cancéreux est normal (Huguenin et Truhaut).

d) *Lipoïdes plasmatiques, cholestérol, lécithine.* — Ils se présentent habituellement augmentés (de Niord, Roffo, Bugnard, Colombies, Miletzky et Boursiac), ou normaux (Lœper et Debray) ou abaissés (Loiseleur et Morel).

e) *Protides sériques.* — Les protides totaux sont en quan-

tité normale : 70 à 80 % (Robin, Theis, Sannié et Peyre), ou augmentés (Schneider et Achelis), ou diminués (Cade et Lœper).

Le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$ normalement égal à $\frac{30}{45}$, soit 0,66, peut être abaissé par diminution de la globuline (Kotzareff et Leuba) ou élevé par diminution de la sérine (Gussio et Codounis) ou par augmentation de la globuline (Schneider et Achelis).

f) *Autres composants azotés du sang.* — L'urée sanguine est normale quand la fonction hépato-rénale est intacte (Bugnard, Colombies, Miletzky et Boursiac).

L'azote non protéique est parfois plus abondant que normalement (Petry, Robin).

L'acide urique est plutôt diminué (Bugnard et ses collaborateurs).

Les modifications des composants urinaires n'existent pas dans le cancer incipiens. Le pH urinaire est normal au début, puis s'élève ultérieurement (Watermann).

En résumé, aucune modification physico-chimique ne paraît caractériser le cancer à son début. Le Na, le Ca, le K du sérum des cancéreux ne sont modifiés qu'en période cachectique (Renaud et Shear); le trouble du métabolisme des glucides semble relever le plus souvent de l'atteinte du foie par un processus métastatique (Roffo et Grio), le pH sanguin est légèrement augmenté, le plus souvent normal. L'hypercholestérolémie paraît devoir intervenir dans certains cas (les cancers cutanés en particulier), nous y reviendrons plus loin. Dagréou, dans sa thèse de 1936, inspirée par Jeanneney, rappelle surtout les travaux de Reding, mais signale que de semblables altérations sérologiques peuvent se rencontrer au cours de la syphilis. Ainsi, devant des résultats aussi divergents, il nous paraît impossible de conférer un rôle certain à un prétendu terrain cancérisable au sens défini par Reding. Les modifications humorales que l'on a voulu mettre en avant dans la genèse du cancer semblent devoir

être consécutives à l'évolution du cancer et n'être que le témoin de l'intoxication générale produite par la tumeur. Les variations des composants physico-chimiques dans un sens ou dans l'autre nous paraissent le reflet du degré d'évolution du cancer, de sa nature, de sa localisation.

Le terrain cancéreux, pris dans un tel sens, ne saurait être retenu, et d'ailleurs le pourcentage de 1,5 %, donné par les statistiques de cancers multiples, ne paraît pas tellement supérieur à celui donné par le calcul des probabilités pour entraîner une conviction nettement établie.

La signification des cancers multiples n'est point l'existence d'un terrain cancéreux, car si véritablement ce terrain existait, c'est dans les cas de cancers multiples que les modifications humorales devraient se montrer les plus évidentes; or, résultat inattendu, dans de telles circonstances, on n'a pu relever la moindre modification. Desaive a analysé avec soin les composants de l'urine et du sang d'un malade atteint de cancer triple et n'a pu déceler la carence ou l'excès d'un quelconque élément chimique ou physico-chimique.

L'apparition de plusieurs néoplasmes chez un même sujet doit donc trouver son explication dans des considérations autres que celles tenant à une simple altération de l'état physico-chimique des humeurs.

Cependant, nous ne voulons point nier que certains individus fassent plus facilement des cancers que d'autres. L'expérimentation nous en apporte ici la preuve : il existe pour chaque animal un coefficient individuel de susceptibilité au cancer, variant avec chaque individu, toutes choses égales du côté de l'espèce, la race, la couleur, le sexe, l'hérédité, les points d'application du goudron, la nature du goudron (Hébraud, thèse Bordeaux, 1931). Mais il ne s'agit point là de terrain cancéreux au sens de Reding.

De même que, en matière de tuberculose, le terrain joue un rôle dans la réceptivité ou la résistance à l'infection, sans que celui-ci soit caractérisé par des altérations sérologiques spécifiques, de même, en matière de cancer, la pré-

disposition semble devoir exister pour certains individus ou groupes d'individus (comme le pensent Warren et Gates, Bugher), indépendamment de toute altération sérologique spécifique. Peut-être s'agit-il d'un état latent, le plus souvent héréditaire, de déséquilibre entre les éléments figurés de la cellule et le cytoplasme, un trouble dans les interactions des gènes (Mossinger), qui rendrait l'organisme plus sensible à l'action de substances cancérigènes. L'hérédité semble devoir jouer ici un rôle important. Rappelons à ce sujet que Sabrazès interdisait le mariage aux personnes issues de part et d'autre de familles cancéreuses.

IV. — Signification des cancers multiples.

Nous étudierons séparément les cancers simultanés et les cancers successifs, car ils nous paraissent poser un problème différent.

1° Cancers multiples successifs.

Le développement du cancer provoque dans l'organisme qui en est porteur l'apparition de réactions d'ordre à la fois physico-chimique et biologique. Les modifications sérologiques, que nous avons étudiées dans le paragraphe précédent, sans constituer le véritable terrain cancéreux, représentent cependant le côté physico-chimique de la réaction de l'organisme à l'intoxication cancéreuse. Elles s'accompagnent encore d'une réaction de défense biologique analogue au système antigène-anticorps des maladies infectieuses. En étudiant le pronostic des tumeurs multiples, nous avons déjà signalé les expériences de Murray sur les souris : un premier cancer crée chez le sujet qui en est porteur un changement humoral qui ne permet pas ou entrave dans une certaine mesure le développement d'un autre cancer primitif. Ce mécanisme de défense est encore mis en évidence par l'étude de la greffe cancéreuse chez les animaux; si l'on pratique une nouvelle greffe sur une souris présentant une pre-

mière greffe en évolution, cette deuxième greffe se développe ou ne se développe pas selon le moment où elle est pratiquée. Faite aussitôt après la première, elle se développe bien, tandis que, pratiquée plus tardivement, elle ne prend pas ou se développe mal, parfois régresse après un commencement d'évolution. Cette différence dans le comportement de la greffe doit être interprétée comme la preuve de l'établissement de moyens de défense chez l'animal déjà intoxiqué par un premier cancer.

A la lumière de ces faits, nous pensons pouvoir émettre l'hypothèse d'une absence de défense de l'organisme vis-à-vis du cancer dans les cas de cancers successifs. Il est probable que l'acte chirurgical précoce, qui sauve le malade, n'augmente pas la proportion des néoplasmes multiples seulement par la plus longue survie des malades, mais surtout par la rapidité de l'acte thérapeutique, qui soustrait l'organisme à l'action infectante de la tumeur et qui, par là, l'empêche d'acquérir une formule humorale capable de le défendre contre une atteinte néoplasique ultérieure.

Le cancer triple, analysé par Desaive, révèle parfaitement bien l'absence de réaction physico-chimique du sérum dans un cas aussi particulier. Il nous paraît utile de signaler ici la fréquence des associations de cancers de la peau avec des cancers plus profonds : les cancers cutanés se caractérisent en effet par leur faible malignité, par l'absence de métastases, par une intoxication relativement légère de l'organisme, en un mot par une réaction de défense faible.

La prédisposition aux cancers successifs se révèle donc comme étant liée à un état « d'anergie cancéreuse », pourrait-on dire, par analogie avec ce qui se passe dans les maladies infectieuses. Ainsi un cancer peu agressif vis-à-vis de l'organisme, ou détruit avant d'avoir pu produire un état d'immunité, favorisera l'apparition d'un deuxième cancer. Certains auteurs (Odio de Granda) se sont proposé de renforcer ou de développer cette sorte d'immunité pour mettre le sujet à l'abri du développement d'un second cancer, et

cela en vaccinant, par voie intradermique, les malades guéris au moyen d'un vaccin préparé à partir de leur propre tumeur.

2° Cancers multiples simultanés.

L'éclosion de plusieurs cancers en des points différents chez un même sujet pose avec acuité le problème du cancer considéré comme maladie générale.

L'étude du cancer expérimental et de l'hérédité cancéreuse nous permettra d'éclairer cette question.

a) *Le cancer expérimental.* — L'étude approfondie du cancer produit par les substances cancérigènes les plus diverses a permis de jeter un peu de lumière sur la pathogénie du cancer.

On avait d'abord pensé que le goudron agissait localement par irritation et stimulation des cellules soumises au badigeonnage. Mais les expérimentateurs furent frappés par le développement simultané de cancers au niveau du badigeonnage et aussi en des points profonds de l'organisme. Les agents physiques irritatifs (scarification, frottement, brûlures, etc.) s'ajoutent au goudron dans son action irritative (thèse Hébraud, Bordeaux; 1931). La simple irritation locale au moyen du goudron semble s'associer à une action générale du goudron sur l'organisme pour rendre cancéreuse la cellule épithéliale normale. Cette action générale du goudron est soulignée par le développement des cancers à distance : appliqué sur la peau, le goudron est de nature à susciter à distance des hyperplasies bénignes et malignes du tube digestif antérieur et de la peau. Il augmente le pourcentage des tumeurs spontanées du poumon. Ces localisations multiples s'expliquent donc par le fait que l'action du goudron est double. Beck est arrivé à individualiser cette double action, en injectant lentement à des souris des doses croissantes de goudron. Les souris ainsi traitées semblent douées d'une extrême susceptibilité à faire du cancer; l'injection, en un point quelconque, d'une solution huileuse de rouge écar-

late (substance non cancérigène, jouant essentiellement un rôle irritatif) provoque l'apparition du cancer au point injecté, alors que ce dernier produit injecté à des souris témoins ne donne rien. Ces résultats furent confirmés par de nombreux auteurs (Fischer-Wasels et Büngeler, Polettini, Kreysberg et Akimoto, Deelmann).

Déjà Maisin, en 1923, étudiant le pouvoir cancérigène des sous-produits du goudron, avait émis l'hypothèse qu'une action générale cancérigène de ces produits venait s'ajouter à leur action locale. Maisin et Masse, opérant sur un nombre important de souris, pratiquaient 25 badigeonnages, insuffisants par eux-mêmes pour déclencher l'apparition du cancer, dans des proportions supérieures à 10 %. En injectant ultérieurement du goudron en un point quelconque, le cancer se développait au niveau des premiers badigeonnages dans des proportions 7 à 8 fois supérieures.

En conséquence, le goudron semble agir en produisant une intoxication (libération d'une substance cancérigène dans le milieu circulant) qui favorise l'action d'une irritation locale (irritation qui est produite par le goudron lui-même, quand on pratique un badigeonnage chez l'animal, mais qui peut exister en dehors de lui, d'où des localisations cancéreuses à distance).

L'apparition de plusieurs cancers chez un même sujet paraît devoir ainsi relever de l'action d'un même facteur, présent partout à la fois, favorisant le développement du cancer (Warren et Gates).

b) *Hérédité cancéreuse.* — Les expériences de Maud Slye portant sur plus de 80.000 souris ont permis d'étudier le caractère héréditaire du cancer. Par croisement de souris cancéreuses et non cancéreuses, cet auteur est arrivé à sélectionner des lignées de souris à caractère cancéreux permanent. Cette étude avait mis en évidence le caractère mendélien de cette transmission, montrant que la résistance au cancer était un caractère dominant, la réceptivité au cancer un caractère récessif.

Mais les recherches de Bittner sur la transmission du cancer de génération à génération ont révélé que cette transmission relevait d'un facteur extra-chromosomial. Cet auteur a montré que, lorsque des souriceaux femelles provenant de souche de grande fréquence cancéreuse étaient séparés de leur mère et nourris par des mères de souche non cancéreuse, le pourcentage baissait sensiblement, et qu'inversement des souriceaux de souche non cancéreuse nourris par des mères cancéreuses pouvaient présenter des cancers dans une proportion aussi élevée. De tels faits soulignent l'importance de ce facteur lacté de Bittner dans l'hérédité cancéreuse.

Chez l'homme, on connaît des exemples de familles cancéreuses. On a relevé comme particulièrement fréquent le gliome de la rétine. Cette localisation élective sur un même organe dans des générations successives avait fait parler d'hérédité cancéreuse d'organe. Mais la découverte du facteur lacté de Bittner vient modifier cette question. Il paraît possible que ce facteur localise son action sur un organe prédisposé congénitalement par des malformations histologiques cellulaires ou structurales. La même solution du problème semble devoir être envisagée vis-à-vis de l'hérédité cancéreuse de système : cancers héréditaires affectant avec prédilection l'appareil génital chez la femme ou le tube digestif chez l'homme. De tels faits sont sans doute en rapport avec des dysendocrinies, des dérèglements neuro-végétatifs d'origine héréditaire et congénitale, qui localiseraient l'action du facteur de Bittner.

c) *Pathogénie du cancer.* — La genèse du cancer paraît donc, en résumé, relever d'un double mécanisme. Le cancer est le résultat de l'action simultanée de deux facteurs :

— un facteur d'ordre général : qui est la substance cancérigène circulant dans le milieu général;

— un facteur d'ordre local : irritation chronique, qui entretient localement un état mitosique persistant, amorce de divisions indéfinies.

Les substances cancérigènes. — Les substances cancérigènes susceptibles de produire le cancer chez l'homme ont deux origines :

1° Une origine exogène : cette origine est particulièrement nette dans les cancers professionnels : cancer du goudron, des ouvriers du brai, des ramoneurs, etc.

Certaines de ces substances ont une action double (le goudron, par exemple) : elles provoquent le cancer en intoxiquant l'organisme et en produisant une irritation locale, qui amorce le développement du cancer en ce point (cancer du scrotum chez les ramoneurs).

D'autres ont une affinité spéciale pour certaines cellules : expérimentalement, les dérivés azoïques et azotés complexes ne produisent rien au point d'injection et uniquement des tumeurs hépatiques. Dans ces cas, malgré la circulation des substances cancérigènes dans le sang, circulation vérifiée par des méthodes de fluorescence, des tumeurs à distance n'apparaissent qu'à des endroits définis, en quelque sorte d'élection (Shabad).

Cette substance cancérigène peut être d'origine héréditaire transmise par le facteur lacté de Bittner.

2° Une origine endogène : cette question est très importante au point de vue pathogénie du cancer humain.

Le méthylcholanthrène, que l'on utilise dans l'expérimentation, peut dériver de l'acide cholique et désoxycholique. La vitamine D, le cholestérol, les hormones sexuelles, présentent des structures chimiques analogues à de nombreux carbures cancérigènes (Kennaway, Coock). La possibilité de l'origine endogène de certains cancers trouve sa preuve dans les expériences de Schabad et de ses collaborateurs. Ces auteurs ont pu isoler des extraits hépatiques, biliaires, pulmonaires de malades cancéreux et non cancéreux. L'injection à des souris de ces extraits permet d'obtenir des cancers au lieu d'injection ou à distance. Ces recherches furent contrôlées et généralement confirmées.

A l'heure actuelle, de nombreux travaux sont en cours sur l'action du cholestérol et des œstrogènes.

Le cholestérol a été particulièrement étudié par Roffo. Pour cet auteur, l'hypercholestérolémie se constate souvent chez les cancéreux et précéderait l'apparition du cancer. L'action des rayons solaires et des rayonnements est à la base de l'augmentation du cholestérol cutané et de son taux progressivement croissant de l'enfance à la vieillesse.

D'après Roffo, le cholestérol se transforme, sous l'effet des radiations, en une substance fluorescente appartenant au groupe des anthracènes. L'auteur a pu obtenir des cancers internes par l'introduction dans l'organisme animal de cholestérol irradié.

Les hormones génitales ont aussi attiré l'attention de nombreux auteurs.

Lacassagne a pu produire des adéno-carcinomes de la mamelle par folliculinisation intense des souris. La testostérone, inhibitrice de la folliculine, s'est révélée être anticancéreuse chez les femelles de souche cancéreuse. La présence de cette hormone chez les mâles de souche cancéreuse explique l'absence de cancer mammaire chez ces derniers. Mais l'injection de folliculine cristallisée à ces souris mâles de souche cancéreuse permet le développement du cancer mammaire. De tels faits trouvent leur homologie en clinique humaine : Auchinclows et Haagensen ont observé un cancer du sein chez une femme de 47 ans qui avait reçu 79 milligrammes de benzoate d'œstradiol (*J. A. M. A.*, 1940). Une malade de Sabrazès avait absorbé pendant cinq ans XX gouttes par jour de dihydro-folliculine et présentait un fibro-adénome végétant intracanaliculaire.

La posologie élevée du diéthylstilbestrol dans le traitement du cancer de la prostate s'est aussi montrée génératrice de cancer mammaire (Shimkin et Grady).

Les œstrogènes se sont ainsi révélés comme capables de provoquer des cancers génitaux femelles, en particulier des cancers du sein; la parenté de ces œstrogènes avec les car-

bures polycycliques cancérigènes, le pouvoir œstrogène de certaines substances cancérigènes expérimentales, nous font pénétrer intimement dans le mécanisme d'action de ces hormones.

La testostérone, de son côté, a été incriminée dans le développement des cancers prostatiques : l'action de la castration ou de l'hormone antagoniste, le distilbène en l'espèce, nous en apporte ici la preuve. Nous attirons ici l'attention sur la localisation élective des cancers lorsque ceux-ci sont d'origine hormonale. Il est probable que ces substances jouent un double rôle : un rôle cancérigène pur et un rôle localisateur sur les glandes dont elles règlent le développement.

L'état précancéreux local. — Il consiste en des lésions chroniques irritatives, qui représentent une amorce pour les divisions ultérieures. Il s'agit d'une irritation régénérative succédant à une lésion produite par un agent quelconque, qui a pour conséquence un vice de différenciation des cellules en formation, créant ainsi une ébauche tumorale virtuelle, dont le support matériel est réparti entre les chromosomes nucléaires et les éléments figurés du protoplasma (Lentz).

En résumé, l'analyse des phénomènes biologiques qui constituent le cancer nous révèle la présence de plusieurs facteurs :

1° Des facteurs constitutionnels :

— directs : consistant en une tendance héréditaire à la blastomatose;

— indirects : représentés par des substances cancérigènes transmises par le lait maternel.

2° Des facteurs cancérigènes acquis :

— les uns d'origine exogène : cancers professionnels, le plus souvent;

— les autres d'origine endogène : hypercholestérolémie, dysendocrinies, et peut-être d'autres substances encore inconnues.

Ces facteurs sont circulants et se localisent soit par affinité spéciale, soit par action d'un processus régénératif local.

3° Des facteurs divers : parmi lesquels siègent différents acides aminés, tantôt favorables, tantôt défavorables au développement du cancer.

Ainsi s'explique le développement simultané de plusieurs néoplasmes par l'action d'un même facteur cancérigène sur des lésions irritatives multiples ou sur un système soumis à ce même facteur (cancers de système, par exemple cancers de l'utérus et du sein).

CONCLUSIONS

La question des cancers multiples est l'une des plus importantes de la pathologie des tumeurs. Elle pose, en effet, des problèmes très précis du triple point de vue de la pathogénie, du diagnostic et du traitement des tumeurs malignes.

I. — Le diagnostic de tumeurs multiples est souvent hérissé de difficultés telles que le clinicien continue à porter, par paresse d'esprit, le diagnostic de métastase quand une nouvelle tumeur survient chez un malade déjà soigné pour un premier cancer. La clinique nous apporte des éléments de présomption, l'anatomie pathologique nous donne des éléments de certitude, mais pas toujours.

II. — Le pronostic des cancers multiples ne semble guère plus défavorable que celui des cancers simples. La localisation de ces tumeurs est très souvent accessible à la thérapeutique, ce qui augmente les chances de guérison. D'autre part, il semble que les tumeurs exercent les unes sur les autres un effet inhibiteur. Le pronostic dépend avant tout de la localisation de la seconde tumeur, qui fixe le pronostic global.

III. — Le traitement des cancers multiples est celui des tumeurs primitives. Le traitement sera donc un traitement radical pour les deux localisations; cela permettra d'avoir des survies intéressantes, voire des guérisons, chez des malades qui, considérés comme atteints de cancer récidivant, auraient été peut-être abandonnés aux thérapeutiques palliatives.

IV. — Le pourcentage des cancers multiples donné par les statistiques est de 1 à 2 p. 100, chiffre très légèrement supérieur à celui donné par le calcul des probabilités.

V. — La signification des cancers multiples ne semble point être la preuve de l'existence d'un terrain cancéreux au sens de Reding. Il n'y a pas de modifications sanguines

spécifiques du cancer au début. Si prédisposition il y a, elle ne semble jouer que pour quelques individus et ne relève pas d'altérations sanguines spécifiques. Il s'agit probablement d'une prédisposition analogue à celle observée dans la tuberculose.

Les cancers multiples successifs trouvent leur explication dans un certain état d'anergie cancéreuse, qui fait que des sujets ayant déjà eu un cancer présentent le même état de réceptivité que ceux qui n'en ont pas eu. Une thérapeutique très précoce ou une malignité relative de la première tumeur (cancers cutanés par exemple) est responsable de cette multiplicité.

Les cancers multiples simultanés posent la question d'un facteur général dans la genèse du cancer : le cancer paraît tirer son origine de la mise en liberté dans le milieu circulant de substances cancérigènes d'origine endogène ou exogène, dont l'effet se localise soit sur un organe particulier (substance cancérigène à affinité élective), soit sur des lésions irritatives chroniques (états précancéreux locaux divers), lésions qui peuvent être acquises ou héréditaires.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 2 juillet 1947.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Ameline et Gally. — La place de la castration ovarienne dans le traitement des cancers inopérables du sein. *Acad. de chir.*, année 1943.

Assailly. — Les tumeurs de Krükenberg. Thèse Bordeaux, 1931.

Bensaude (R.) et Lièvre (J.-A.). — La linite gastro-intestinale. *In* Maladies de l'intestin (Bensaude), Masson, 1932.

Bérard (L.) et Ballivet (M.). — Cancers doubles des seins. *Lyon chirurgical*, janv.-févr. 1939, p. 83-85.

Berger. — Nos connaissances actuelles sur le cancer. *Laval médical*, 1946.

Burkard (O.). — Zur Krebsfrage. *Wien. Klin. Wsch.*, juin 1940, n° 25, p. 501.

Cathie (I.A.B.). — Two carcinoms of the breast. *Brit. J. Surg.*, Londres, janv. 1938, n° 25, p. 697.

Cramer (W.). — The hormonal aetiology of breast cancer. *Amer. J. of Canc.*, New-York, avril 1940, n° 25, p. 501.

Dagreou. — Y a-t-il un terrain cancéreux ? Thèse Bordeaux, 1936.

Dartigues. — Polynéoplasies associées ou successives. *Bull. et mém. de la Soc. de méd. de Paris*, séance 8 fév. 1935, n° 3.

Dayre. — Sur le développement simultané des tumeurs primitives de l'ovaire et de l'utérus. Thèse Toulouse, 1936.

Delcourt. — Les tumeurs doubles à tissus histologiques différents. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1943.

Desaive. — Un cas de cancer triple. Etude physico-chimique du milieu. *Rev. des Sc. méd. belges*, n° 3, mars 1936.

Desaive, Firkel, Chevremont et Dardennes. — Contribution à l'étude des cancers multiples non systématisés. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1939.

Dupérié (R.), de Lachaud (R.), Dubarry et Monmayou. — Epithélioma métastatique bilatéral des surrénales au cours de l'évolution du cancer du poumon. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1939.

— Les tumeurs des surrénales secondaires aux épithéliomas des poumons. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 23, 4 juin 1939.

Eisentaedt (J. S.). — Multiple primary malignant tumors. *J.A.M.A.*, 110, juin 1938, p. 2056-2059.

Encyclopédie médico-chirurgicale : Article sur le cancer.

Fernandez-Colmeiro. — Cancers primitifs multiples de l'utérus et d'autres organes, en particulier du sein. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1946.

Fischer-Wasels (D.). — Die Bedeutung der Erblichkeit für die Krebsentstehung. *Strahlentherapie*, Berlin, nov. 1939, 66, n° 3, p. 428.

Flaks et Ber. — Action inhibitrice de l'hormone mâle sur la formation du cancer produit par des substances cancérigènes. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1939.

Frisch. — Beitrag zur Mültiplicität des krebses. *Wien. mediz. Wsch.*, année 1938, p. 214.

Gadrat (H.) et Baudot (J.). — Deux cancers primitifs simultanés chez le même sujet. *Toulouse médical*, 15 avril 1938, p. 314.

Gate, Ponthus (P.), Massia (G.), Naudin (E.). — Sur un cas de cancer multiple. Soc. de dermat. et syph., filiale lyonnaise, séance 2 juill. 1943, *Ann. de dermat. et syph.*, n^{os} 11-12, nov.-déc. 1943, p. 336.

Hartmann (H.). — Remarques à propos de 35 cas de cancers primitifs multiples. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 26 nov. 1935.

Hartmann et Guérin. — 50 observations de cancers mammaires bilatéraux. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1936.

Hartmann. — Quelques réflexions à propos de 138 cas de cancers mammaires bilatéraux. *Mém. de l'Acad. de chir.*, année 1941.

Hébraud (A.). — Contribution à l'étude du cancer expérimental par le goudron. Thèse Bordeaux, 1931.

Hilgert. — Uber das Zusammentreffen von malignen neubildungen untereinander und mit Krankheiten nicht sekundäre Art nebst einigen weiteren statistischen Beitrage zur Krebsfrage. *Zeits. f. Krebsf.*, Berlin, sept. 1939, 49, n° 2, p. 252.

Holland (C.A.). — Multiples carcinomas. *J.A.M.A.*, 2 juin 1945, 128, n° 5, p. 356.

Holmquist et Nelson. — Uber mültiple Auftreten von Geschwulsten und Gewellsmisbildungen. Eine statistische Untersuchung. *Zeits. f. Krebsf.*, Berlin, 22 avril 1938, 57, n° 3, p. 257.

Huguenin et Berthon. — *Presse médicale*, 1942, n° 50, p. 610.

Huguenin (R.), Brian, Gardield et Boucabeille (O.). — Nouveau problème diagnostique et thérapeutique du cancer : aspect de cancer primitif du poumon après cancer de l'utérus. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1936.

Huguenin, Huet et Boucabeille. — Cancer de la bronche souche gauche par greffe vraisemblable d'un épithélioma de l'épiglotte. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1936.

Huguenin (R.) et Truhaut (R.). — C. R. Soc. de biol., 12 janv. 1946.

Jacob (P.). — Observations à propos de 19 cas de cancers doubles indépendants. *Rev. méd. de Nancy*, année 1942, t. LXVIII.

Jemson (J.) et Slesinger (E.-G.). —Carcinoma of the stomach and the rectum in the same patient. *Brit. J. Surg. Bristol.*, juill. 1938, 26, n° 101, p. 201.

Kellner (B.). — Die Diagnose des Krebs-metastasen auf Grund des histologischen Befund des Primärgeschwulst. *Zeist. f. Krebsf.*, Berlin, déc. 1940, 51, n° 1, p. 36.

Kosir (A.). — Die Factoren der Krebsenstehung. *Zeits. f. Krebsf.*, Berlin, août 1940, 50, n° 3, p. 368.

Krebs (J.). — Das Krebsleiden als Algemein-erkrankung. *Zeits. f. Krebsf.*, Berlin, déc. 1940, 51, n° 1, p. 6.

Kretschmer (L.). — Cancers primitifs multiples. *Journ. of urol.*, 40, n° 3, sept. 1938, p. 421; *Journ. d'urol.*, n° 5-6, mai-juin 1941, p. 286.

Laborde (Simone). — Récentes hypothèses sur l'origine du cancer. *Presse méd.*, 1942, p. 78.

Lacassagne (A.). — *C. R. Acad. des sc.*, Paris, 1932, 195, p. 630.

Lafforet. — Tumeurs primitives à type distinct. Thèse Paris, 1928.

Lentz (O.). — Gedanken über die Geschwulstverlagung. *Zeits. f. Krebsf.*, Berlin, mai 1941, 51, n° 1, p. 274.

Loiseleur. — *Paris médical*, 1931, 79, p. 345.

Lombard et Jabonaro (V.). — Le problème des tumeurs multiples. Déduction d'une statistique d'autopsie. *Medicina*, an 12, t. II, n° 1, juill. 1944, *Presse méd.*, 1944 p. 360.

Maingot (R.). — Primary carcinoma of the stomach and sigmoïd colon occuring simultaneously. *Brit. Med. Journ.*, Londres, 15 janv. 1938, n° 40, 19, p. 118.

Marcoux (H.). — La chimie biologique et le cancer. *Laval médical*, 1946, II, n° 3, p. 622.

Marres. — Formes cliniques du cancer épithélial du sein restant. Thèse Bordeaux, 1926.

Martinez. — Tumeurs primitives multiples à type distinct. Thèse Paris, 1932.

Mege (A.). — Le métabolisme glucide chez les cancéreux. Thèse Paris, 1942.

Montpellier. — Etats précancéreux. Signification biologique. Incidences pratiques. Année 1941, Imp. La Typo-Litho, Alger.

Mossinger. — Article sur le cancer. Collection des précis de pathologie médicale, Masson, 1946.

Nemours-Auguste, David et Bonhomme. — Trois cancers primitifs successifs chez un même malade. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1946.

Odio de Granda (G.). — El cancer debe considerarse como una enfermendad general y no como una lesion local. *Bol. Liga c. Cancer*, La Havane, sept. 1939, 14, n° 9, p. 257.

Paoli (G.) et Serafino (X.). — Cancers primitifs multiples, *Le Sud médical et chirurgical*, 15 mai 1936.

Portmann. — Considérations sur le néoplasme à foyers multiples. XLVI[e] Congrès français d'O.-R.-L., Paris, 15-18 octobre 1933; *Presse médicale*, n° 93, 22 nov. 1933.

Pybus (F. C.) et Miller (E. W.). — Multiple neoplasme in a sarcoma straen of mice. *An. Journ. of Cancer*, New-York, oct. 1938, 34, n° 2, p. 252.

Réchou, Jeanneney et Mathey-Cornat. — Sur un cas de cancer de la lèvre et de l'œsophage. *Bull. de la Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, 1926.

Reding. — Le terrain cancéreux et cancérisable. Masson, 1932.

Ricard. — Tumeurs primitives multiples. Thèse Paris, 1885.

Roffo. — Ueber die physikalisch-chimische Aetiologie der Krebskranheit mit besonders Betonung des Zusammenhang mit Sohnenbestrahlungen. *In* Index cancerologiae, 1941.

Sabrazès. — Cancer conjugal et familial et cancers multiples. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 1923, p. 133.

Sannie et Alphandery. — Action des glandes endocrines, des extraits d'organes et des hormones sur le cancer. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, année 1936.

Shimkin (M. B.) et Grady (H. G.). — Mammary carcinoma in mice following administration of stilbestrol. *Proced Soc. exper. Biol. and Med.*, New-York, oct. 1940, 45, n° 1, p. 246.

Tignel. — Des cancers primitifs multiples et en particulier de la coexistence sur le tube digestif de deux cancers primitifs. Thèse Lyon, 1903.

Ulrich (P.). — Cancer bilatéral, inopérable à droite, de la glande mammaire. Essai de traitement palliatif par la castration et la testostérone associées. *C. R. Soc. franç. de gyn.*, 9. 70-75-77, févr. 1939.

Vassiliadis (H.). — Au sujet de quelques cancers Duplex. *Le scalpel*, n° 16-20, avril 1935.

Verneuil. — De la pluralité et de la diversité des néoplasmes chez le même sujet. *Semaine méd. de Paris*, 1884, IV, p. 289.

Walon (E.). — Coexistence de cancers de type histologique différent chez le même sujet. *Bull. de la Soc. de derm. et syph.*, 1935, p. 1739.

Dépôt légal effectué en 1947 (3e trimestre).

24388 — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1947.